Aus der Hautklinik des Städtischen Krankenhauses Nürnberg.
Vorstand: Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Fr. Dietel.

Die Bedeutung exogener Faktoren für die Entstehung von Karzinomen mit besonderer Berücksichtigung des Teers und seiner Abkömmlinge, dargestellt an einigen Fällen von Pechkrebs.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

vorgelegt von

Rudolf Lauchs
aus Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 4. 1938.

1938
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3

1938/164

Berichterstatter: Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Fr. Dietel.

Dekan der medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Rich. Greving.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533902_0129

Wenn in der Literatur vom „Krebs" die Rede ist, so wird meist an die Gesamtheit aller bösartigen Gewächse, also an die malignen epithelialen, nichtepithelialen und die bösartigen Mischgeschwülste gedacht, aber aus den Darlegungen der Verfasser ersieht man bald, daß doch in erster Linie das epitheliale Karzinom gemeint ist. Nicht immer trifft beim Karzinom oder bei den malignen Mischgeschwülsten zu, was auf das Karzinom paßt.

Schon in der vorexperimentellen Zeit hat man ein Hauptmerkmal der malignen Gewächse in dem Zurücktreten der funktionellen Differenzierung und dem Ueberwiegen der vegetativen Kräfte der Zellen gesehen. Irgend ein Gewebe wächst über die ihm vorgeschriebenen physiologischen Grenzen hinaus. Kirch sieht das Wesen einer Geschwulst allgemein in einem ziel- und planlosen Wachstumsexzeß. Die Wucherung hat selbständigen Charakter und ist aufgebaut aus körpereigenen Zellen. Karzinome sind durch infiltrierendes und destruierendes Wachstum, sowie durch Metastasenbildung gekennzeichnet. Entscheidend für die Bestimmung der Malignität sind Zell- und Kernpolymorphie und -atypie. Ein relativer Schluß auf Malignität läßt sich aus dem Mitosenreichtum ziehen, während reaktiv entzündliche Infiltrate bei bösartigen Geschwülsten nie fehlen.

Mit Hilfe dieser Kriterien gelingt es fast immer, die Bösartigkeit richtig vorauszusagen und die Grenze gegenüber gutartigen Gewächsen und entzündlichen hyperplastischen Neubildungen zu bestimmen.

Man ist davon abgekommen, nach einer einheitlichen „Ursache" des Krebses zu forschen und die modernen Theorien über die Krebsentstehung bringen dies klar genug zum Ausdruck. Von diesen soll hier kurz die Rede sein.

So hält Teutschländer neben einer allgemeinen und lokalen Disposition ein relativ spezifisches Agens (endo- oder exogener Reiz), eine gewisse Quantität der Reizwirkung und einen spezifischen Faktor, der unbekannt, aber kein lebendiges Agens ist, für notwendig.

Nach Fischer-Wasels ist eine Geschwulstkeimanlage nötig. Diese komme durch einen embryonalen oder postembryonalen Entwicklungsvorgang zustande. Reize führen zu Entwicklungsvorgängen. Im Laufe solcher Vorgänge komme es zur Entgleisung der Zellteilung im Sinne von Mutation. Es entsteht eine neue Zellrasse, eben die ominöse Krebszelle.

Auch Askanazy geht von einer Geschwulstanlage aus. Ein erster Reiz schaffe erzeugungsbereiten Boden (Präcanceres). Alle exogenen Reizfaktoren gehören hierher. Diese äußeren Reize seien nicht spezifisch. Sie müßten lange Zeit einwirken, seien aber allein nicht genügend. Sie seien nicht immer nachweisbar, wirkten nicht immer gleich; es bestehe oft lange Latenz zwischen Reizung und Krebsbildung. Außerdem sei ein zweiter Reiz, ein Dauerreiz zu fordern, der endogener Natur, vielleicht ein Enzym sei. Er bewirke die maligne Entartung, das endlose Fortwachsen. Er entstehe in den Zellen, vielleicht auf Grund einer Stoffwechselstörung, vielleicht als Zellmutation.

Alle Forscher erkennen neben einer örtlichen Disposition eine allgemeine Disposition an.

Man ist heute allgemein der Auffassung, daß bei der Entstehung bösartiger Geschwülste fast immer zugleich innere und äußere Faktoren eine Rolle spielen. Die Geschwulstbildung ist das Ergebnis des Zusammenwirkens von mehreren ursächlichen Komponenten, einmal der allgemeinen Disposition, dann auch der lokalen Disposition, d. h. der Entwicklung der Krebskeimanlage. Beide Faktoren können vererbt, beide erworben sein, und ebenso kann der eine Faktor ererbt, der andere erworben sein. Die allgemeine konstitutionelle Krebsbereitschaft, d. h. eine Aenderung der konstitutionellen Lage kann ausschließlich durch Erbanlage bedingt sein, kann aber auch durch Umweltseinflüsse (Giftschädigung) oder durch wechselnde Einflüsse der inneren Sekretion (Geschwulstdisposition des höheren Alters) hervorgerufen werden. So wurden neben den Keimdrüsen und der Hypophyse auch andere innersekretorische Organe bezüglich ihres Einflusses auf die Tumorentstehung geprüft und es konnte unter anderem festgestellt werden, daß die Veränderungen der Sexualverhältnisse für die Entstehung und das Wachstum des Krebses von Bedeutung sein können und es wurde durch Sauerbruch und Knake neuerdings darauf hingewiesen, daß diese Tatsache es möglicherweise verständlich macht, daß wir häufiger in einem alternden Organismus eine Krebsentstehung beobachten als in einem jüngeren, bei dem ein Gleichgewicht der innersekretorischen Funktionen vorhanden ist.

Die Neigung zur Bildung der Geschwulstkeimanlage kann wiederum allein vom Erbfaktor abhängig sein, kann aber ebenso

durch Regenerationsprozesse hervorgerufen werden. Es kann also auf dem Boden einer allgemeinen Krebsbereitschaft, veranlaßt durch eine örtliche Abnormität, Krebs entstehen. Es tritt zur örtlichen Krebsbereitschaft die allgemeine Konstitutionsänderung.

Zur Manifestation einer erblich gegebenen Anlage gehört also offenbar sehr häufig eine äußere Schädigung. Viele Krebse werden durch von außen her wirkende Schädlichkeiten verursacht. Dafür spricht auch die Tatsache, daß sie vorwiegend an Stellen und Organen entstehen, die äußeren Reizen besonders ausgesetzt sind. Darauf sind auch schon die älteren Aerzte rein empirisch hingewiesen worden. Wir kennen solche Reizfaktoren für die Krebsgenese schon seit etwa 150 Jahren. So hat bereits im Jahre 1775 der englische Arzt Pott die Entstehung und das Auftreten von Krebs bei Schornsteinfegern mit dem chronischen Reiz durch den Ruß in Zusammenhang gebracht. Weiter seien hier genannt die Beobachtungen von Krebs bei Teer- und Paraffinarbeitern, der Lungenkrebs der Schneeberger Bergleute, der Arsenkrebs der Haut.

Die Bedeutung des Reizes als ursächlicher Faktor ist also von eminenter Wichtigkeit in der Pathogenese des Krebses.

Teutschländer glaubt — wie es auch die modernen Reiztheorien besagen —, daß zu der Wachstumsreaktion, die in der Reizkrebsbildung zum Ausdruck kommt, unter anderem auch eine genügend lange Einwirkung, also eine gewisse Quantität der Reizwirkung in Frage kommt (s. oben) und er hat dafür den Begriff „Exposition" geprägt.

Die notwendige Dauer der Exposition und ebenso die krebserzeugende Qualität des Agens sind vom Zustand des Reagens, d. h. dem Vorhandensein oder Fehlen der Disposition abhängig. Ist die Disposition nicht voll entwickelt vorhanden, muß sie durch mehr oder weniger langdauernde Einwirkung kanzerogener Noxen exogener oder endogener Herkunft erst geschaffen werden. Ist dagegen bereits ein Krebskeim gebildet, so genügt ein beliebiger selbst einmaliger Reiz, um die Geschwulstentstehung auszulösen. Man unterscheidet demnach zwischen Krebsauslösung im krankhaft disponierten und Krebsneuerzeugung in einem ursprünglich normalen Organismus, in dem die Disposition erst geschaffen werden muß.

Charakteristisch für die Neuerzeugung durch äußere Reize ist, daß der Krebs über verschiedene präkanzeröse Vorstufen, die als verschiedene Reifestadien der Disposition aufzufassen sind, am Ort der Reizwirkung entsteht.

Um unsere Kenntnisse von der Krebsentstehung zu vermehren, müssen wir also mehr denn je auf die abnormen Reize der Außenwelt achten, obwohl das immer nur der eine sogenannte äußere Faktor neben der so wichtigen Disposition bleibt. Aber gerade

dieser Faktor ist es ja, der praktisch in Betracht kommt. Wir suchen nicht mehr nach einer einheitlichen „Ursache" des Krebses und rechnen damit, daß die fremdartigen Reize, welche Krebs erzeugen, stets erst im Widerspiel mit der Natur des Trägers zur Wirkung gelangen.

Für die in der Genese des Krebses als bedeutungsvoll erkannten äußeren Ursachen kann folgende schematische Einteilung getroffen werden:

1. Reize durch tierische Parasiten.
2. Thermische Reize.
3. Mechanische Reize.
4. Aktinische Reize.
5. Mikroorganismen.
6. Chemische Reize.

Es hat sich gezeigt, daß nicht alle Reize gleichermaßen zur Krebserzeugung geeignet sind. Besonders die Agentien der letzten Reihe und hier vornehmlich wieder der Teer und seine Abkömmlinge sind es, die als kanzerogene Noxen immer wiederkehren.

Wenn es hauptsächliche Aufgabe dieser Arbeit sein soll, an Hand einiger noch nicht veröffentlichter Krankengeschichten über die krebserzeugende Natur des Teers bzw. Pechs bei Arbeitern in einer Isoliermittelfabrik zu berichten, so soll in diesem Rahmen auch ein Ueberblick über die Bedeutung der anderen oben genannten exogenen Faktoren für die Krebsentstehung gegeben werden und es soll darüber berichtet werden, was an Ergebnissen z. T. auch schon durch die experimentelle Forschung erreicht und bestätigt wurde.

Parasitärer Natur sind die bösartigen Blasengeschwülste, die gehäuft bei den als Landarbeiter tätigen Fellachen Aegyptens auftreten, hervorgerufen durch die Reize, die die Infektion mit Schistosomum haematobium hervorruft, einem Parasiten, der zu den Trematoden gehört. Dieser Krebs ist recht häufig und nach Göbel erkranken 5% aller an Bilharziosis Leidenden an Blasenkrebs. Aber auch in Deutschland gibt es einen Krebs, bedingt durch einen Egel, den Askanazy 1900 bei den Fischern des Kurischen Haffs entdeckte. Es handelt sich um den Egel Opistorchis felineus. Beim Genuß des rohen Fleisches von Plötzen und Tagaren infizieren sich die Fischer mit Opistorchis. Diese Parasiten verursachen dann schließlich gallertige Leberkrebse.

Die ätiologische Bedeutung eines Parasiten für die Karzinomentstehung hat dann Fibiger unter Beweis gestellt. Durch Einverleiben von Nematoden gelang es ihm 1930, im Vormagen der Ratte Geschwülste zu erzeugen, die ein autodestruktives Wachstum

zeigten, zu Metastasen führten und in jeder Weise den beim Menschen vorkommenden echten Krebsen entsprachen. Fibiger sah die Ursache der Krebsentstehung in giftigen Stoffwechselprodukten dieser Parasiten, ebenso wie später Bullog und Rodenburg, denen es durch Verfütterung von Cystizerkus, eines Katzenbandwurms, Taenia crassicolis, gelang, bei Ratten in der Leber Sarkome zu erzeugen.

Der Zusammenhang mancher Krebse mit der chronischen Reizwirkung durch thermische Einflüsse ergibt sich aus dem Beispiel des Kangrikrebses in Indien. Bei der Bevölkerung, die den „Kangri", ein mit glühenden Holzkohlen gefülltes Tongefäß, unmittelbar dem Körper anliegend als Thermophor trägt, finden sich unter 1189 operierten Geschwülsten 848, also 85% Hautkrebse an der Bauchhaut und am Oberschenkel. Gelegentlich wurden solche thermischen Krebse, die also durch die langdauernde Hitzewirkung, und zwar größtenteils durch die strahlende Wärme erzeugt wurden, auch in Deutschland beobachtet, so Gesichtskrebse bei Heizern und Köchinnen. Das Beispiel des Daumenkrebses bei einem Bäcker, der 25 Jahre den heißen Schürhaken zur Bedienung des Ofens benützte, gehört bereits in das Grenzgebiet, da vielleicht schon eine kombinierte Wirkung von Hitze, Druck und Reibung in Frage kommt.

In der kausalen Genese des Krebses spielt auch die mechanische Irritation eine gewisse Rolle. So wird von einem Krebs berichtet, der durch die Reibung des zu engen Trauringes, durch Reibung des Brillenbügels bei einem Kontorbeamten entstand. Hierher gehört weiter der Skrotalkrebs bei mexikanischen Maultiertreibern als Folge ständiger Reibung an harten Sätteln usw. Die Frage, ob bei Gallenblasenkrebs die Steine oder der Krebs das primäre sind, wird dahin beantwortet, daß im Sinne der Reiztheorie die Schädigung der Wandung der steinhaltigen, durch chronische Entzündungsprozesse pathologisch veränderten Gallenblase die häufigste Ursache für die Entstehung des Krebses sei. Weiter ist schließlich noch zu nennen der Lippenkrebs bei älteren Männern, besonders bei Pfeifenrauchern. Der chronische Reiz durch den Druck der Pfeife spielt ätiologisch zweifellos eine Rolle, denn Lippenkrebs ist bei Frauen sehr selten.

Was die Bedeutung aktinischer Reize anbelangt, so sei auf die Wirkung von Ultraviolettstrahlen, radioaktiver Substanzen und Röntgenstrahlen hingewiesen, wobei ganz allgemein gilt, daß nicht die Qualität, sondern die Quantität der einwirkenden Strahlen und damit die Schädigung des lymphatischen Apparates an der von Strahlen getroffenen Stelle neben der durch Strahlenwirkung erfolgten Veränderung der Haut von ursächlicher Wichtigkeit für die Krebsentstehung ist.

Für die Auslösung des Lichtkrebses, der bei Menschen auftritt, deren Haut jahrelang der direkten oder indirekten reflektierten Sonnenbestrahlung ausgesetzt ist, kommt der kurzwelligen ultravioletten Strahlung die entscheidende Bedeutung zu. Ueber verschiedene präkanzeröse Vorstufen, wie Pigmentanomalien, Hyperkeratosen, entwickelt sich auf der Haut der Lichtkrebs, dessen ätiologische Beziehung zum Licht aus dem Verschontbleiben bedeckter Hautpartien bei demselben Individuum hervorgeht. Uebrigens gelang es auch experimentell, durch kontinuierliche Höhensonnenbestrahlung bei Ratten Hautkrebs zu erzeugen. Der Forscher Roffo führt die Häufigkeit des Lichtkrebses bei den Südländern auf die durch intensive Bestrahlung hervorgerufene Steigerung des Cholesteringehaltes der Haut zurück.

In neuerer Zeit ist man auch auf die Bedeutung radioaktiver Stoffe für die Krebsgenese aufmerksam geworden.

So muß heute auf Grund sorgfältiger und langjähriger Untersuchungen und Forschungen der Lungenkrebs, unter den Bergleuten der Schneeberger Kobalt- und Wismutgruben seit Jahrhunderten als „Schneeberger Bergkrankheit" bekannt, in erster Linie als Folge des chronischen Reizes durch die jahrzehntelang dauernde Einatmung der Partikelchen eines radioaktiven Gesteinsstaubes und der stark emanationshaltigen Grubenluft bzw. ihrer aktiven Zerfallprodukte angesehen werden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Grubenluft auffällig reich an Radiumemanation ist, die bis zu 50 Macheeinheiten pro Liter beträgt. Dabei ist nach Ansicht mancher Forscher die jahrzehntelange Einatmung des fast $^1/_2$%igen arsenhaltigen Gesteinsstaubes vielleicht im Sinne einer präkanzerösen Vorarbeit zu werten.

Auch der Lungenkrebs unter den Arbeitern des Uranbergwerks in Joachimstal ist als Folge des chronischen Reizes durch Radium zu betrachten. Die Bestimmung der Radioaktivität des Grubengesteinsstaubs ergab eine Strahlung, die auf etwa 1 g Radium in 100 000 kg der Substanz hinwies. Die Radiumemanation der Luft ergab 30—40 Macheeinheiten.

Es ist bekannt geworden, daß ferner die radioaktiven Substanzen Thorium und Mesothorium maligne Geschwülste zu erzeugen vermögen, und zwar wurden unter den Arbeitern einer Leuchtzifferblattfabrik hauptsächlich Osteosarkome beobachtet. Es wird zwar ein großer Teil des Radiums durch den Darm ausgeschieden, ein kleiner Teil aber auch in den Knochen fixiert.

Radium selbst, heute bekanntlich in der Medizin vielfach verwandt, vermag auf Grund der schädigenden Wirkung seiner Emanation nicht nur akute Dermatitiden, sondern bei ständigem Gebrauch auch chronische Hautschäden, ja sogar Hautkrebs zu er-

zeugen. Die Dermatitis bei Radiumarbeitern und Laboranten ist bekannt. 1923 wurde von Mac Neal erstmalig ein Karzinom des rechten Daumens bei einem 47jährigen Arzt beobachtet, der neun Jahre ständig mit radioaktiven Substanzen gearbeitet hatte, und 1924 berichtet Wakely von einem 65jährigen Arbeiter der Radiumindustrie, der 19 Jahre mit Radiumsalzen zu tun hatte und sich eine Krebsgeschwulst am Daumen zuzog.

Es gelang, auch im Tierexperiment bei der weißen Maus durch Radiumbromid ein echtes malignes Epitheliom mit infiltrativem Wachstum und Drüsenmetastasen zu erzeugen.

Am bekanntesten von den durch Strahlenwirkung entstandenen Krebsen ist der Röntgenkrebs der Haut geworden. Er tritt auf bei Aerzten, Aerztepersonal, Röntgentechnikern usw. und betrifft vornehmlich die Haut der Hände, seltener Gesicht und Brust. Am frühesten hat man das Auftreten von Röntgenkrebs nach vier Jahren Röntgenarbeit beobachtet, es gibt aber auch Latenzzeiten bis zu 17 Jahren. Er ist oft mit starken Schmerzen verbunden und neigt zu Metastasenbildungen in allen inneren Organen. Meist handelt es sich bei den Röntgenkrebsen um Kombinationsschäden, die noch bis zu 10 Jahren nach Aussetzen der Röntgenstrahleneinwirkung sich ereignen können in dem Sinne, daß beruflich geschädigte Haut bei therapeutischer Bestrahlung wesentlich empfindlicher ist, oder daß die Haut eines dauernd mit Röntgenstrahlen Beschäftigten schon durch ganz banale Reize geschädigt wird.

In der Frage der Krebsätiologie hat immer die etwaige Bedeutung eines spezifischen Erregers eine gewisse Rolle gespielt. Diese Theorie wird heute wohl allgemein abgelehnt — nicht abgelehnt in dem Sinne, daß nicht Infektionen unter bestimmten Umständen eine gewisse Bedeutung für die Entwicklung von Krebskeimanlagen haben könnten —, aber vollständig abgelehnt in dem Sinne, daß irgend ein Erreger eine spezifische Rolle (Tuberkelbazillus bei Tuberkulose usw.) spielen könnte. Für keinen der bis jetzt „entdeckten" bakteriellen „Krebserreger" konnte der endgültige, jeder Nachprüfung standhaltende Beweis seiner karzinogenen Natur erbracht werden.

Eine andere Frage ist die, ob nicht ein krebserregender Faktor in Verbindung mit Mitroorganismen im Körper wirksam sein kann, wobei diese als Träger des geschwulstbildenden Agens gelten könnten. Dabei sei auf die Entdeckungen von Rous und Murphy verwiesen, die feststellen konnten, daß es Hühnersarkome gibt, die durch Berkefeldfiltrate, getrocknetes Tumorgewebe und Glyzerinextrakte, also auch durch von lebenden Zellen freie Geschwulstprodukte übertragbar sind. Dies hat Veranlassung gegeben, an ein

ultravisibles Virus zu denken. Allerdings sind die Ansichten verschiedener Autoren über die Natur dieser Geschwülste geteilt.

Nachdem es gelungen ist, aus Hühnerembryonalzellen in Kulturen durch Zusatz von chemischen Stoffen (Arsen, Teer) Sarkome zu erzeugen, ist nach Askanazy die Rolle eines Virus ziemlich unwahrscheinlich geworden.

Damit ist ein Ueberblick über die ätiologische Beziehung des Krebses zu verschiedenen chronischen Reizen gegeben und es kommt nun der große, vielleicht wichtigste Fragenkomplex über chemische Irritation in ihrer Bedeutung für die Krebsgenese zur Erörterung.

In dieser praktisch sehr wichtigen Gruppe heute in der Industrie und Technik vielfach verwandter chemischer Stoffe sind neben Anilin und Arsen, Chrom, Nickel und Stahl vor allen Dingen die Agentien, Pech, Teer und ihre Derivate zu nennen, die ihrer erwiesenen karzinogenen Natur wegen eine große Rolle spielen. Es sei in diesem Zusammenhang auch daran erinnert, daß in unseren Tagen der „Berufskrebs" vielfach bereits Gegenstand der Begutachtung ist.

Nach dem Aufschwung der Anilinfarbenindustrie Ende des vorigen Jahrhunderts blieb es nicht lange verborgen, daß bei den Anilin-Arbeitern häufig Hämaturien auf Grund von Blasengeschwülsten auftraten, deren ursächlicher Zusammenhang mit der Berufsarbeit nach gewissenhaften Beobachtungen sichergestellt werden konnte. Als schädliche Faktoren bei der Entstehung dieser Blasengeschwülste kommen nach den bisherigen Erfahrungen — in Deutschland sind über 300 Fälle beobachtet worden — fast alle aromatischen Amidoverbindungen in Betracht, in erster Linie Anilin, Benzidin und das Beta-Naphthylamin. Umstritten ist die Frage, ob auch Nitroverbindungen der aromatischen Reihe Blasentumoren erzeugen können, da die Nitroverbindungen nicht als solche durch den Harn ausgeschieden werden, sondern im Körper eine teilweise Umbildung in Amidoverbindungen erfahren. Die schädigenden Substanzen gelangen zum Teil durch Hautresorption, überwiegend aber durch Einatmung in den Blutkreislauf, werden durch die Nieren ausgeschieden und zwar vermutlich in der Form von Umsetzungs- bzw. Abbauprodukten. Die Art der Wirkung auf die Zellen der Harnblase ist unbekannt. Die Lokalisation des Tumors in der Harnblase wird einerseits durch einen Chemotropismus des Blasenepithels, andererseits durch die auf Grund der Harnretention verlängerte Einwirkung erklärt.

Im Tierversuch gelang es Schär, durch 6—20monatige chronische Inhalation von Naphthylamin bei Kaninchen Blasentumoren zu erzeugen.

Eine weitere chemische Noxe, deren Bedeutung für die Krebsentstehung seit langem bekannt ist, ist das Arsen. Ueberall dort, wo es im Berufsleben zu innerlicher (Einatmung in Gasform) oder äußerlicher Einwirkung (Haut) von Arsenverbindungen aller Art kommt, stellen sich Hautschäden in der Reihenfolge Arsenexanthem, Hyperkeratose, Atrophie, endlich Geschwür und krebsige Entartung ein. Die Lokalisation des Arsenkrebses betrifft hauptsächlich das Gesicht und die Extremitäten. Auch beim Arsenkrebs ist die Frage diskutiert worden, ob das Arsen eine allgemeine Umstimmung des Organismus verursacht oder ob die Arsenwirkung lokal von der Zelle ausgeht. Auf Grund von Reagenzglasversuchen mit embryonalem Gewebe (A. Fischer, Carrel) nimmt man an, daß Arsen zellulär lokal wirkt, indem es einen Reiz zur Zellvermehrung ausübt und anscheinend auch zur malignen Umbildung der Zelle. Man ist ferner der Ansicht, daß beim Arsenkrebs das karzinogene Agens stets auf dem Blutweg zugeführt wird im Gegensatz zu anderen karzinogenen Stoffen, bei denen die lokale Applikation der toxischen Substanz im Vordergrund steht.

Es sind als weitere Formen des durch exogene chemische Faktoren bedingten Krebses der Chromatkrebs, das auf Grund einer chronischen Schädigung durch das Nickel entstandene Karzinom zu erwähnen.

Der Chromatkrebs ist erst in jüngster Zeit entdeckt worden. Die Feststellung, daß von 30 Patienten mit Lungenkrebsen allein 15 in einer seit längerer Zeit stillgelegten chemischen Fabrik gearbeitet hatten, führte zu weiteren Ermittlungen, die ergaben, daß bisher in 5 deutschen Chromatfabriken 28 Bronchialkarzinome der Chromatarbeiter diagnostiziert wurden. Schon die Arbeit mit dem feingemahlenen Rohprodukt Chromeisenstein gibt Gelegenheit zu starker Staubeinatmung. Bei dem weiteren Produktionsprozeß wird das Rohprodukt durch Glühen aufgeschlossen und schließlich kristallinisches Bichromat gewonnen, das getrocknet und zerkleinert wird. Dabei kommt es zur Inhalation des erneut entwickelten Chromatstaubes, die sehr häufig zu Nasenscheidewand-Durchlöcherungen führt. Es fanden sich nun bei fast allen an Bronchialkrebs erkrankten Chromarbeitern als Beweis der Chrominhalation Nasenscheidewandperforationen. Zu erwähnen bleibt noch, daß der Chromatkrebs sehr häufig zu Metastasenbildung in der Wirbelsäule, Nieren, Leber und Pankreas neigt.

Lungenkrebs oder Nasenkrebs wurde seit 1924 erstmalig als Folge des chronischen Reizes bei der Herstellung von Nickel beobachtet. Bis zum Jahre 1936 wurden 17 Fälle von Nasenkrebs und 19 Fälle von Lungenkrebs bekannt. Als schädliches Agens wird das Nickelkarbonyl betrachtet. Das Kupfernickelsulfiderz, das

arsenfrei und nicht radioaktiv ist, wird zerkleinert, zermahlen, geröstet, mit Schwefelsäure erhitzt, dann zunächst Nickelkarbonyl und dann Nickelmetall gewonnen. Da die Schwefelsäure bis zum Jahre 1921 geringe Mengen von Arsen enthielt und in der Atmungsluft kleinste Mengen von Nickel- und Kupferarseniden vorhanden waren, wurde als ätiologischer Faktor der Nasen- und Lungenkrebse neben den Elementen Nickel und Kupfer von manchen Autoren auch das Arsen genannt.

Ein in seiner Aetiologie gleichfalls noch nicht restlos geklärter Krebs wurde in Japan beobachtet. Der Fabrikarzt eines Stahlwerkes berichtet über 12 Fälle von Lungenkrebs, die sich innerhalb von 3 Jahren unter den Generatorarbeitern fanden. Da Lungenkrebs in Japan an und für sich selten auftritt und er sich unter den 18000 Arbeitern der Fabrik ausschließlich bei den Feuerschürern fand, wurden eingehende Beobachtungen angestellt. Kuroda glaubt die Krebsentstehung hier damit erklären zu müssen, daß die Generatorgasarbeiter immer direkt in der Nähe des Ofens arbeiten und dabei heißes, bräunliches Gas, sowie feinen Staub inhalieren, welche meist große Mengen Teersubstanz enthalten. So ergaben die Analysen des giftigen Generatorgases neben 35% CO_2 und 28% CO auch 0,7% Teergas. Letzteres enthält neben Kreosotöl, Naphthalin, Anthrazen usw. 62% Pechöl. Deshalb suchen die japanischen Forscher in der Pechsubstanz der Kohle die Ursache des Lungenkrebses.

Damit kommt der chemische Stoff zur Besprechung, der als krebserzeugender Faktor heute in der Praxis eine große Rolle spielt und dessen Bedeutung für die Krebsgenese im Rahmen unserer Arbeit in den Vordergrund gerückt werden soll.

Es handelt sich um den Teer und seine Derivate. Ein geschichtlicher Rückblick über die Entwicklung unserer Kenntnisse von der ätiologischen Bedeutung dieses Stoffes in der Pathogenese des Krebses sowie statistische Angaben seien bei der Wichtigkeit des ganzen Problems vorausgeschickt, zumal es dieser chemische Stoff war, dessen Beziehung zum „Berufskrebs" am frühesten erkannt wurde und der seitdem immer mehr in den Mittelpunkt eingehender Betrachtung rückte.

Es sind jetzt 150 Jahre her, daß erstmalig der Zusammenhang zwischen Krebs und einer bei Berufsausübung entstehenden schädigenden Noxe festgestellt wurde, während bis dahin die Lehre galt, daß der Krebs rein konstitutionell bloß durch eine besondere krankhafte Diathese bedingt sei, Hautkrebse für syphilitische Affektionen gehalten und dementsprechend behandelt wurden. 1775 beschrieb der Arzt Percival Pott den häufigen Hodenkrebs bei Schorn-

steinfegern als Folge der chronischen Schädigung durch Ruß. Besonders häufig wurde dieser Krebs außer in England auch in Irland beobachtet, während er auf dem europäischen Festland lange unbekannt blieb. Dies hängt vermutlich mit dem landesüblichen Bau der Kamine zusammen, die in England schmal sind, so daß man häufig Kinder zum Ausputzen derselben benützte. Deshalb erklärt es sich auch, daß ein Hodensackkarzinom sogar bei einem Lehrling von 8 Jahren beobachtet wurde. In Frankreich wurde 1787 der erste Krebs dieser Art beobachtet, in Deutschland erst 1822.

Der Schornsteinfegerkrebs wird allgemein als Rußkrebs bezeichnet. Im Laufe der Jahrzehnte sind seit der Entdeckung seines Auftretens auch bei anderen, mit Ruß in Berührung Kommenden, Hautkrebse beobachtet worden. So sah schon 1794 der Schotte Bell nicht nur bei Essenkehrern, sondern auch bei verschiedenen Handwerkern, welche mit Ruß zu tun hatten, gleichfalls Skrotalkrebs. Dann folgten zahlreiche Veröffentlichungen von anderen Autoren (Alibert, Curling, Oliver, Paget, Will): Krebs des Handrückens bei einem alten Gärtner, der zur Bekämpfung der Schneckenplage mit dem Handrücken Ruß auf seine Pflanzen streute. Rußwarzen bzw. Krebs an den Zehen und Fußsohlen von Frauen, welche den Ruß mit bloßen Füßen in Behälter einzustampfen gewöhnt waren, und Ohrkrebs bei Arbeitern, die Rußsäcke regelmäßig auf den Schultern trugen.

Wir wissen heute, daß nicht der Kohlen-, sondern der Teerbestandteil des Rußes als krebserzeugende Substanz angesehen werden muß.

100 Jahre nach der Entdeckung des Schornsteinfegerkrebses erschienen von dem Chirurgen Volkmann die ersten Mitteilungen über den Teer- und Paraffinkrebs. Um 1860 waren in der Umgebung von Halle die ersten Braunkohlenteerdestillerien und Paraffinerien eingerichtet worden. 8 Jahre später kam der erste Hodenkrebs, nach 13 Jahren ein weiterer zur Beobachtung. Fast gleichzeitig hatte man in Frankreich diesen Krebs gesehen bei Heizern in Hochofenbetrieben. Seither ist eine sehr stattliche Zahl von Krebsen überall da gefunden worden, wo mit Steinkohleprodukten gearbeitet wird. Namentlich in Brikettfabriken wurde dieser Krebs viel angetroffen und beschrieben. In 65 Steinkohlenbrikettbetrieben Preußens konnten bei einer Serienuntersuchung unter 2500 Arbeitern 10 sichere Hautkrebse gefunden werden, sehr viel häufiger aber zahlreiche Warzen als präkanzeröse Vorstufen. Der Beginn des Leidens ist meist durch eine starke chronische Dermatitis und dann auftretende multiple Papillome gekennzeichnet, aus denen flache, verhornende, oft ulzerierende Plattenepithelkrebse vom Stachelzelltypus entstehen können. In der Nachkriegszeit fand Teutsch-

länder in manchen Brikettfabriken bis 40% der über 4 Jahre angestellten Pecharbeiter mit Krebs behaftet, geheilt oder daran gestorben. Manche, die einmal oder auch wiederholt an Krebswarzen erkrankten, können leicht an anderer Stelle ein Karzinom bekommen. Besonders gefährlich scheint die Staubbildung bei den Zerkleinerungsarbeiten von Teer und Pech zu sein, ferner das Mischen des Pechs mit Kohlenschrot. So wurden bei einem Teerhacker neben einem großen Epitheliom am Hodensack mehrere an den Unterarmen und etwa 20 Epitheliome verschiedenster Entwicklungsstadien an den Händen beobachtet, oder Teerkrebs bei einem 61 jährigen Brikettarbeiter, der 2 Jahre lang die Pechmühle bedient hatte.

Es sind auch schon die Dämpfe von Teerprodukten verschiedentlich als Ursachen von Krebs angegeben worden. So entwickelte sich bei einem 71 jährigen Teerkocher, der über 40 Jahre am Bau von Asphaltstraßen beteiligt war, auf dem Boden eines chronischen Ekzems ein Nasenkrebs an beiden Nasenlöchern.

Die Möglichkeiten zur Entwicklung eines Teerkrebses sind überhaupt sehr vielseitig. So wurde Krebs durch Arbeiten mit Kienteer in einer Drahtseilfabrik beobachtet, Zungenkrebs bei einem Hochspannungsarbeiter, der Leitungsdrähte mittels Bindedraht an die Isolatoren der Tragmasten zu befestigen hatte und der die mit Guttapercha und Teer isolierten Kabel und Bindedrähte stets in den Mund zu nehmen pflegte, um die Hände für die eigentliche Arbeit des Montierens und Bindens frei zu bekommen. Shambaugh berichtete von Lippenkrebs bei 6 Fischern, die mit teergetränkten Netzen und Nadeln hantierten und die Nadeln während der Arbeit im Mund festhielten. Es sind auch schon krebsige Entartungen von Wunden beobachtet worden, um die sich Monteure zum Schutze teergetränktes Isolierband gewickelt hatten. Sieht man von diesen Gelegenheitsursachen und relativen Seltenheiten ab, so bleibt noch ein Gewerbe zu erwähnen, bei dem Krebs keineswegs selten ist: Die Korksteinfabrikation. Es handelt sich um eine Form der Krebsgenese, deren Bedeutung im Rahmen unserer Abhandlung speziell gewürdigt werden soll.

Korksteine gewinnt man aus geschrottetem Kork, der in Heißmischmaschinen mit einem Bindemittel vermengt und unter Druck zu Steinen oder Platten gepreßt wird. Bei den hellen, weißgrauen Steinen dient als Bindemittel Kalk und Ton, bei dunklen wetterfesten Steinen aber eine Mischung von Ton mit Teer oder Asphalt. Besonders für wassendichte Steine wird als Bindemittel reines Pech verwendet, wobei das Pech zugleich als Imprägnierungs- und Bindemittel seine Aufgabe erfüllt. Der farbige Korkstein wird außerdem oft noch durch Eintauchen in flüssiges Pech oberflächlich über-

zogen. Da sich die Platten mit Mörtel gut binden und wie Holz bearbeiten lassen, werden sie zu Verschalungen und Isolierungen gegen Temperatur und Schall, als Fußbodenbelag auf Betondecken, für Wände und Kühlhallen usw. verwendet.

Es dauerte, obwohl die Pechstaubentwicklung bei der Verarbeitung ziemlich stark ist und eine gesundheitliche Gefährdung der Arbeiter nahelag, einige Jahre, bis der Schweizer Schürch 1931 erstmals Berufskrebse zweier Korksteinarbeiter beschrieb, die 10 bzw. 15 Jahre beim Zersägen und bei der Herstellung und Mischung des Materials bzw. der Platten tätig waren. Es handelte sich bei dem einen Patienten um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom der Hodenhaut und des Penis, bei dem anderen gleichfalls um einen Krebs der Hodensackhaut. Gesicht und Hodensack waren mit Hyperkeratosen und besonders starken follikulären und akneformen Effloreszenzen bedeckt. Auch umschriebene Epithelproliferationen fanden sich, die als präkanzeröse Gebilde anzusprechen waren. Auf Grund dieser Befunde hat Schürch mit Schrafl nun systematisch die Arbeiter von 2 Schweizer Korksteinfabriken untersucht, wobei sie unter 53 Arbeitern 5 Hodensackkrebse, d. s. 10% entdeckten. Bemerkenswert ist, daß in den Betrieben nur 5 Arbeiter sich fanden, die länger als 10 Jahre mit Pech gearbeitet hatten; auf diese aber entfielen 3 Pechkrebse am Skrotum, während die 2 anderen Hodenkrebskranken nur $2^1/_2$ bzw. $3^1/_2$ Jahre mit Pech gearbeitet hatten. Von den Arbeitern unter 10 Jahren Berufsarbeit hatten aber 10 typische Pechwarzen an Gesicht, Armen, Hodensack und Penis. Die Untersucher fanden ferner unter 63 Korksteinarbeitern bei 49 eine ausgesprochene braunschwarze Verfärbung der Haut und bei 10 weiteren eine geringe Dunkelfärbung.

Ganz ähnliche Geschwülste wie die Pech- und Teerkrebse sind auch bei Arbeitern, die mit den verschiedensten Teerderivaten in Berührung kamen, beobachtet worden. Zu diesen kanzerogenen Stoffen gehört das Kreosot, das bei der Tränkung des Schwellenholzes und der Telegraphenstangen Verwendung findet, ferner Anthrazen und die Mineralöle.

Man weiß heute, daß der Paraffinkrebs nicht durch das Hartparaffin erzeugt wird, sondern durch die Mineralöle, welche dem Hartparaffin anhaften und mit welchem sich die Arbeiter in Paraffinfabriken besudeln, wenn sie die von Oel triefenden Paraffinplatten auf den Unterarmen von der Presse auf die Schiebwägelchen tragen. Chemisch reines Paraffinum liquidum ist ebenso harmlos wie das reine Hartparaffin. „Paraffinkrebs" entwickelt sich nach 12—14 jähriger Berufstätigkeit auf dem Boden einer chronischen Paraffinkrätze meist am Hodensack oder den Vorderarmen.

Widersprechend sind die Nachrichten, inwieweit auch bei der Erdölgewinnung Petroleumkrebs auftritt. Dies dürfte wesentlich von der je nach Fundort verschiedenen Zusammensetzung der Erdöle abhängen. So ermittelte der Amerikaner Wood in den Hauptzentren der Erdölindustrie Pennsylvaniens, wo das Oel aus Paraffin mit geringem Asphaltzusatz gewonnen wird, 124 durch Krebs innerhalb 6 Jahren unter der Arbeiterschaft eingetretene Todesfälle, darunter aber nur 4 durch Hautkrebs. Nachprüfungen des Dermatologen Heller in 15 Petroleumraffinerien Pennsylvaniens ergaben unter 1500 Arbeitern keinen einzigen Krebsfall. Doch konnte er bei Reisen durch die Raffinerien in den nordamerikanischen Erdölzentren, wo das Oel entweder Asphalt oder gemischte Petrole als Ausgangsprodukt hatte, immerhin 21 Krebskranke finden.

Inwieweit aber Mineralöle krebserzeugend wirken können, soll an folgendem Beispiel gezeigt werden; denn ähnlich wie das Rohpetroleum wirkt auch das schottische Schieferöl. Bei den Baumwollspinnern der englischen Landschaft Südlancashire, wo ein großer Teil der Bevölkerung nur Baumwolle spinnt, während die Nachbarbezirke Schafwolle verarbeiten, entdeckten Southam und Wilson einen sehr häufig vorkommenden Krebs am Hodensack. In den Baumwollspinnereien, die zur Verarbeitung des Fadens eine künstliche Luftfeuchtigkeit von 25° bis 30° brauchen, weshalb die Arbeiter nur mit Hemd und Hose bekleidet arbeiten, werden die Baumwollspindeln dauernd mit Oel benetzt. Bei der Tourenzahl der Spindeln, die sich etwa 5000 mal in der Minute drehen, werden fortgesetzt Oelpartikelchen verspritzt, so daß die Arbeiter oft in einen feinen Sprühregen von Oel geraten. Außerdem durchtränken sie sich leicht die Arbeitskleidung mit abtropfendem Oel, das sich in einer Rinne sammelt. Einst hatte man tierische und pflanzliche Oele benutzt. Zwischen 1850 bis 1870 wurden überall Mineralöle eingeführt. Seit dieser Zeit datieren die Feststellungen des Krebses dieser Art. Die karzinogene Wirkung dieser Mineralöle ist jetzt auch durch das Experiment bewiesen. Bemerkenswert ist, daß 20% der Todesfälle an Hodenkrebs in Großbritannien Baumwollspinner betreffen, während in anderen Ländern dieser Krebs unbekannt ist, da man dort nicht die schottischen Mineralöle verwendet.

Nachdem jetzt in großen Zügen geschichtliche Daten über die Entwicklung unserer Kenntnisse auf dem Gebiet krebserzeugender Stoffe mit besonderer Berücksichtigung des Teers angeführt wurden und dabei großenteils auch statistische Angaben über diese neueren Ergebnisse der Krebsforschung genannt werden konnten, soll jetzt erörtert werden, inwieweit es bisher möglich war, diese vielseitigen Beobachtungen zu ordnen und sogar eine Noxe zu finden, die bei diesen genannten Stoffen als eigentliche Krebserzeugerin an-

zusprechen ist, d. h. mit anderen Worten: Es muß uns jetzt, da die karzinogene Wirkung des Teers erheblich stärker ist als die der übrigen krebserzeugenden Agentien, die Frage der chemischen Struktur dieses Stoffes und seiner Abkömmlinge beschäftigen.

Zweckmäßig wird man sich zuvor einiger Tatsachen aus der Chemie der Steinkohle rückerinnern.

Bei der Herstellung von Leuchtgas aus Steinkohle bleibt Koks als Rückstand und es entsteht als Nebenprodukt Teer, welcher durch die in ihm schwebenden Kohleteilchen schwarz ist. Teer ist ein kompliziertes Gemenge von organischen Substanzen, deren größten Anteil aromatische Kohlenwasserstoffe bestreiten. Eine weitere Trennung dieser Substanzen geschieht durch fraktionierte Destillation, d. h. durch Erhitzen in Destillationsblasen bei allmählich ansteigender Temperatur. Beginnend mit etwa 70° bis 126° C. entweichen zunächst die sogenannten Leichtöle (Benzol und Homologe). Bei Temperaturen zwischen 170° bis 230° C. werden die Mittelöle (Karbolöl, Naphthalin) frei; ihnen folgen bei 230° bis 270° C. die Schweröle (Kresol, Phenol) und von etwa 270° bis 400° C. destilliert das Anthrazenöl (Grünöl, Karbolineum) über. Den Rückstand bildet das Pech, eine feste schwarze Masse. Ebenso wie bei der Aufschließung des Steinkohlenteers kann Pech auch bei der Verarbeitung von Erdöl als fester Rückstand gewonnen werden. Auch dieses wird durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Bei 150° scheiden sich die niederen Kohlenwasserstoffe (Benzin, Gasolin) ab, zwischen 150° bis 300° wird das Leuchtpetroleum frei und die über 300° destillierenden Anteile liefern die sog. Paraffinmasse, welche zu Paraffin und Schmieröl aufgearbeitet wird. Als Rückstand bleiben die Petrolpeche, die dem natürlichen Asphalt verwandt sind. Da das Erdöl, wie wir schon früher gesehen haben, je nach seiner örtlichen Herkunft sehr verschieden zusammengesetzt ist, ist es auch verständlich, daß die Zusammensetzung des Pechs sehr variiert. Jedenfalls aber wurde festgestellt, daß sowohl das Pech der Steinkohlendestillation wie das Pech der Erdöldestillation erst bei über 300° gewonnen wird.

Nachdem die Beobachtung also seit rund 150 Jahren gezeigt hat, wie ständiger Umgang mit teerhaltigem Arbeitsmaterial Hautkrebs erzeugt, glückte es auch, die Frage nach dem eigentlichen schädlichen Faktor im Teer zu lösen, da es sich im Tierexperiment erwies, daß das karzinogene Prinzip in einer sehr hoch und zwar über 300° siedenden Fraktion des Teers enthalten sein muß. Da sich die aktive Substanz auch beim Destillieren nicht verändert, konnte eine Anreicherung des Wirkstoffes durch fraktionierte Destillation oberhalb von 400° erzielt werden. Lieferten diese Ver-

suche bereits eine entscheidende Stütze für die Anwesenheit spezifischer organischer Stoffe im Teer, so wurde im Jahre 1924 der endgültige Beweis für ihr Vorliegen von Kenneway erbracht, dem es gelang, durch Erhitzen von Isopren oder Acetylen in einer Wasserstoff-Atmosphäre karzinogene, synthetische Teere zu erzeugen. Durch diese Arbeit wurde zugleich der Nachweis geliefert, daß das wirksame Agens nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehen kann und somit wurde der Blick für die weitere Untersuchung auf die hochkondensierten aromatischen Wasserstoffverbindungen gelenkt. Zu diesem Ergebnis gesellte sich im Jahre 1927 die Beobachtung von Mayneord, daß alle krebserzeugenden Fraktionen der geprüften Teersorten stark fluoreszieren und durch ein charakteristisches Fluoreszenzspektrum ausgezeichnet sind. Cook und Mitarbeiter konnten 1933 einen weiteren Fortschritt verzeichnen, indem ihnen die Isolierung eines stark karzinogenen Kohlenwasserstoffs aus dem Steinkohlenteer glückte, das 1,2 — Benzopyren. Gleichfalls hochaktiv erwies sich das 5,6 — Cyclopenteno — 1,2 — Benzanthrazen.

Da alle diese bisher bekannten, karzinogenen Kohlenwasserstoffe Phenanthrenderivate sind und diese Gruppe von Stoffen in naher Beziehung zu Stoffen stehen, die als physiologische Produkte im Organismus vorkommen, nämlich einmal zu den Gallensäuren bzw. den Sterinen, ferner zu den Sexualhormonen, insbesondere dem Follikelhormon und schließlich auch zu dem Vitamin D, ist von Kennaway, Cook und Dodds die hypothetische Schlußfolgerung zur Diskussion gestellt worden, ob neben anderen Faktoren nicht auch Beziehungen zwischen diesen karzinogenen Kohlenwasserstoffen und der Körpersubstanz eine Rolle spielen. Denn diese Substanzen könnten etwa durch einen anormalen Sterinstoffwechsel erzeugt werden und Einfluß auf die Entstehung des Spontankrebses bei Menschen ausüben.

Nachdem also die Beobachtungen gezeigt haben, daß Krebse bei einwirkenden Schädigungen dieser Art im menschlichen Organismus vorkommen, ist es interessant zu verfolgen, auf welche besondere experimentelle Wege die Krebsforschung geleitet wurde, um festzustellen, welche Substanz in dem chemisch undefinierbaren Teergemisch die eigentliche krebserzeugende ist.

An erster Stelle sind hier die berühmt gewordenen Versuche der beiden Japaner Yamagiwa und Itchikawa zu nennen, denen es im Jahre 1915 gelang, durch wiederholtes Betupfen des Kaninchenohrs mit Steinkohlenteer echte metastasierende Krebse zu erhalten. Es kam hierbei zunächst zu warzenartigen Bildungen der Haut, von denen frühestens nach 90 Tagen, in der Regel erst nach 200 bis 250 Tagen destruierend wachsende Plattenepithel-

krebse ausgingen. Dabei antworteten nicht alle Tiere mit einer Krebsbildung; es konnte vielmehr eine individuelle Disposition, ferner eine Rassen- und Altersdisposition festgestellt werden.

Diese Teerpinselungsversuche sind inzwischen vielfach wiederholt und modifiziert worden, so von Borst und Hallerstädter. Diese konnten durch abwechselnde Pinselung mit Teer einerseits, Paraffinöl und Beta-Naphthylamin andererseits an Hautstellen, die vorher mechanisch gereizt waren, am Kaninchenohr besonders starke Wucherungen hervorrufen, die sich histologisch in allen Phasen bis zum schrankenlosen Tiefenwachstum verfolgen ließen.

Im Jahre 1918 konnte Tsutsui durch Teerpinselung ein metastasierendes Karzinom an der Rückenhaut der Maus feststellen, was später auch den anderen Untersuchern gelang. Deelman verband die Teerpinselung mit einer Skarifikation der Haut und stellte an solchen durch Trauma geschädigten Stellen eine schnellere Krebsentstehung fest als an anderen.

Andere Versuche beschäftigten sich mit der Beeinflussung des Teerkrebses durch Zusatz von Lanolin zur Nahrung. Yamagiwa stellte einen fördernden Einfluß fest, Borst dasselbe durch dauernde Cholesterinüberfütterung.

Die Wirkungsweise des schädlichen Agens im Teer wird verschieden beurteilt. Während Yamagiwa allein in der lokalen Reizwirkung das Wesentliche erblickt, wird von den meisten anderen Autoren, insbesondere von Lippschütz und Teutschländer, der allgemeinen Schädigung des Organismus durch den Teer, die in einer chronischen Anämie, Schädigung des blutbildenden Apparates, der Leber, Milz und Lymphknoten gesehen wird, eine besondere Bedeutung beigemessen. Pinseln wir eine Maus oder ein Kaninchenohr immer wieder mit Teer, so entsteht an diesen Stellen zunächst ein Papillom, dann ein Karzinom.

Besitzt der Teer gleichzeitig eine lokale und allgemeine Wirkung auf den Körper, so müssen sich diese beiden wesentlichen Faktoren auch trennen lassen. Es wurden daher Mäuse immer abwechselnd an einer anderen Hautstelle mit Teer gepinselt, so daß lokal keine wesentlichen Veränderungen entstanden. Dann wurde nach genügend langer Zeit der Pinselung eine kleine Hautstelle, die nie mit Teer in Berührung gekommen war, verbrannt. An Stelle der sich sonst hier entwickelnden glatten Narbe entstand nun bei einer großen Anzahl von Tieren zunächst ein Papillom und dann ein infiltrierendes Plattenepithelkarzinom der Haut. Daß durch Teerpinselung auch in Organen, die fern von der Applikationsstelle der Haut liegen, eine Krebsbildung möglich ist, konnte Möller zeigen, der, ohne in der gepinselten Hautstelle auch nur eine An-

deutung von Krebs nachweisen zu können, in 25% der Fälle Lungenkrebs feststellte.

Wir wissen von Teerkrebsen, daß sie sich auch dann weiterentwickeln, wenn die Pinselung ausgesetzt war. Fischer-Wasels nimmt deshalb an, daß Teer eine allgemeine Krebsdisposition schafft; denn er hat durch sein Experiment zeigen können, daß es dann gar nicht mehr die örtliche Wirkung des Giftstoffes ist, sondern daß dieser, in den ganzen Körperkreislauf aufgenommen, eine allgemeine Aenderung hervorrief, auf deren Boden bei dem Tier Krebs auch an fern gelegener, mechanisch veränderter Stelle entstand. Weiterhin gelang es, bei Tieren, die zuvor mit kleinsten intravenösen Teermengen behandelt waren, durch Anlage einer einfachen Teerquaddel metastasierende Krebse zu erzeugen, während das gleiche bei nicht vorbehandelten Tieren niemals glückte. Beim experimentellen Teerkrebs wird die allgemeine Krebsdisposition durch eine allgemeine schwere Teertoxikose erreicht.

Bei Teereinwirkungen an einer gleichbleibenden Körperstelle sind also zwei Möglichkeiten gegeben: Es wird durch Resorption des applizierten Teers eine Krebsdisposition geschaffen oder der Teer wirkt weiterhin als komplettierender Reiz, der auch durch einen anderen Reiz, z. B. Brandnarbe ersetzt werden kann.

Es wurde versucht, in großen Zügen die neueren Wege der Krebsforschung aufzuzeigen, indem unter Berücksichtigung der Ergebnisse experimenteller Versuche und unter Hinweis auf statistische Unterlagen das Augenmerk auf die ätiologischen Beziehungen zwischen exogenen Faktoren und Krebsentstehung gelenkt und in diesem Zusammenhang vornehmlich die chemische Struktur und Wirkungsweise des schädigenden Prinzips des Teers in den Vordergrund unserer Betrachtung gerückt wurde.

Nun soll im Rahmen dieser Arbeit dargelegt werden, was wir selbst an Ergebnissen zu unserem Thema erreicht haben und zwar bei der Beobachtung einiger Fälle von Teerkrebs, die unter Arbeitern einer Isoliermittelfabrik aufgetreten sind.

Bevor aber zur Beschreibung der einzelnen Fälle übergegangen wird, sei ganz allgemein folgendes vorausgenommen:

Es war einem Arzt in L. seit Jahren aufgefallen, daß bei Arbeitern einer dortigen Isoliermittelfabrik häufig eine Neigung der Haut zu Epithelproliferationen, meist in Form multipler Papillome anzutreffen war, und er brachte diese Erscheinungen in Zusammenhang mit der Tätigkeit der Leute, die in ihrem Beruf dauernd mit Pech zu tun haben. Da die Möglichkeit maligner Entartung dieser häufig beobachteten „Pechwarzen" gegeben war, wohl manchmal klinisch auch schon ein Pechkrebs und somit die Form eines „Be-

rufskrebses" vorlag, wurde nicht auf die entsprechende Aufklärung der Leute verzichtet, sofern es die Indikation forderte, die Excision der betreffenden Herde vorgenommen und die histologische Untersuchung der Präparate angeschlossen. So wurde im Laufe der letzten Jahre eine Reihe von Probeexcisionen ausgeführt und die Präparate an das Path.-Anat. Institut nach E. eingesandt. Interessanterweise stellen nach Mitteilung des Arztes diese Hautkrebse meist gar nicht die Hauptkrankheit dar, wegen der die Leute in die Sprechstunde kommen: „Die Arbeiter machen sich nichts draus; meist ist es ein Nebenbefund, auf den ich sie erst aufmerksam machen muß."

Es war nicht einfach, ohne weiteres an die einzelnen Leute heranzukommen, da einerseits bei dem wenig entgegenkommenden Verhalten der betreffenden Firma an eine Reihenuntersuchung überhaupt nicht zu denken war und andererseits die Betreffenden in der Kartei des Arztes oder der Kasse nicht nach Krankheiten, sondern alphabetisch geordnet sind. So blieb zur Feststellung der Personalien der Betreffenden nur die Möglichkeit, systematisch aus den Journalen des Path.-Anat. Instituts in E. die histologischen Untersuchungsergebnisse aller seit 1926 von den Aerzten in L. eingesandten Präparate herauszugreifen. Diese Ergebnisse sollten gleichzeitig eine Stütze der klinischen Diagnose bilden.

Es wurden nun folgende Feststellungen gemacht: Im Zeitraum von 11 Jahren (1926—1937) hatten sämtliche Aerzte in L. 14 Präparate von Tumoren der Haut zur histologischen Untersuchung eingesandt; 13 dieser Präparate mit der klinischen Diagnose Karzinom oder mit dem Verdacht auf Malignität.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung: Bei 9 von diesen 13 klinisch als bösartig bewerteten Tumoren wurde mit Sicherheit malignes Wachstum festgestellt oder aber der dringende Verdacht auf maligne Entartung ausgesprochen. Wiederum 4 von diesen 9 als bösartig bezeichneten Tumoren entfielen auf Patienten, die Arbeiter in dieser Isoliermittelfabrik sind oder waren.

Das heißt also: **44**% aller auf Grund histologischer Untersuchung als bösartig erkannten Geschwülste der Haut sind Leuten entnommen worden, die kürzere oder längere Zeit in dauernde Berührung mit Pechstaub und Pechdampf gekommen waren. Dabei ist zu bedenken, daß diese 4 Tumoren bei 3 Leuten excidiert wurden, daß also ein Mann schon wiederholt daran erkrankt sein mußte, ja es wurde darüber hinaus, das sei vorausgeschickt, bei diesem später sogar ein dritter Herd klinisch einwandfrei als Karzinom sichergestellt, ohne daß aber wegen der ungünstigen Lokalisation des Prozesses eine Excision hätte ausgeführt werden können.

Histologisch handelte es sich bei diesen Geschwülsten, das sei vorweggenommen, um verhornende Plattenepithelkarzinome oder um stark karzinomverdächtige, atypische Plattenepithelwucherungen.

Nun zum Fabrikbetrieb selbst. Der Arbeitsvorgang, der sich in einem großen Raum abspielt, geht etwa folgendermaßen vor sich:

Das zu kleinen Stücken zerhackte Pech — es handelt sich um Steinkohlenteerpech — wird in großen Kesseln erhitzt und gekocht. Das verflüssigte Pech wird dann mit vorher schon gemahlenem und durch Erhitzen von Lebewesen befreiten und gereinigten Kork in Heißmischmaschinen gemengt und das Gemisch in Formen unter Druck zu Platten gepreßt. Diese werden darauf im gleichen Raum auf einer Spaltsäge zu kleineren, etwa $1 \times 0{,}5$ m großen Platten geschnitten, die dann als Isoliermittel vor allen Dingen beim Bau von Kühlräumen Verwendung finden.

Bei diesem Arbeitsvorgang entsteht nicht nur sog. schwarzer und gelber Pechdampf sondern auch Staub aus dem Teerkorkgemisch. Tatsächlich ist es der Staub, der den Arbeitern hauptsächlich zu schaffen macht. Er dringt überall ein, legt sich auf die Haut, verstopft die Poren und führt zunächst zu „Entzündungen". Die Leute geben übereinstimmend an, daß sie wegen der großen Schmerzhaftigkeit des Gesichtes die Straße bei Sonnenschein nicht betreten können. Nach Einwirkung der Sonnenstrahlen stellen sich in wenigen Tagen zunächst Risse in der Haut ein, die sich schließlich in großen Fetzen ablöst. Der Sommer ist deshalb für diese Menschen die schlimmste Jahreszeit. Spaziergänge, sportliche Betätigung usw. verbieten sich von selbst und die Leute suchen mit Vorliebe kühle Aufenthaltsräume auf.

Unter diesen Umständen nimmt es nicht wunder, daß manche Arbeiter schon kurz nach der Einstellung die Arbeit wieder aufgeben müssen. Es ist auch bemerkenswert, daß alle Betroffenen übereinstimmend in der Einwirkung des Pechstaubes und Pechdampfes die Ursachen ihrer Hauterkrankungen erblicken. Geteilter Meinung sind sie jedoch bezüglich der Beeinflussung der übrigen Organe. Nur einer sagt: „Das Pech ist auf innere Organe gesund." Es ist interessant, daß es sich dabei um die Ansicht desjenigen Arbeiters handelt, der am längsten in der Fabrik beschäftigt ist. Die Frage nach der etwaigen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens wird dahingehend beantwortet, „daß man nach dem Tagwerk zwar müde und abgeschlagen sei, daß man sich aber an die Arbeit gewöhne".

Im Betrieb hat man die gesundheitliche Gefährdung der Gefolgschaftsmitglieder durch den schädigenden Einfluß des Dampfes und Staubes bedacht und daß man die schädliche Wirkung nicht unterschätzt, geht aus den hygienischen Maßnahmen hervor, die

die Betriebsleitung in wohl vorbildlicher Weise getroffen zu haben scheint. Es stehen den Arbeitern neben Gesichtsschutzmasken, Salben und Schwämmen, die unter der Nase zu tragen sind, gute Bäder zur Verfügung. Doch werden die Masken wegen der starken Hitzeentwicklung nicht gerne benützt. Außerdem sind in den Arbeitsräumen große Absaugevorrichtungen angebracht, die der Entwicklung und Ansammlung des Staubes und Dampfes vorbeugen sollen.

Damit wird zur Beschreibung der einzelnen von uns selbst beobachteten Fälle übergegangen. Es handelt sich um 3 Arbeiter verschiedener Altersstufen, die längere oder kürzere Zeit in unmittelbare Berührung mit Pech gekommen sind und bei denen echte Hautkarzinome oder stark karzinomverdächtige Epithelproliferationen aufgetreten sind. Es wurde bei Aufnahme der Krankengeschichten ein besonderer Wert auf die Erhebung einer möglichst umfassenden Anamnese gelegt. Leider aber sind die Angaben der Leute nicht immer lückenlos und ganz einwandfrei zuverlässig, insbesondere was Zeitangaben anbelangt. „Man hat auf diese Dinger nicht so genau geachtet", bringen die Leute entschuldigend vor und zeigen damit unbewußt, wie gering sie die Bedeutung dieser Hauterscheinungen einschätzen und wie wenig sie um das Wesen dieser „Dinge" wissen.

Immerhin waren besonders die Angaben eines Arbeiters weitgehend genau und hinreichend zuverlässig, so daß wir diesen Fall als den interessantesten überhaupt zuerst beschreiben wollen.

Fall I. Gr. B., 45 Jahre alt.

Familienanamnese: Die Mutter ist in jungen Jahren an unbekannter Krankheit, die Frau an Schwindsucht gestorben. Der 77jährige Vater ist wie die Geschwister gesund. Kein Krebs in Familie und Verwandtschaft.

Eigene Anamnese: Kinderkrankheiten sind nicht mehr erinnerlich. Von 1909 bis 1919 war Gr. mit Kriegsunterbrechung als Isolierer tätig. Bis zum Kriege nie ernstlich krank gewesen. Im Felde Typhus und Schußverletzung am Gesäß links. 1919 bis 1920 war Gr. Arbeiter in einer Brikettfabrik. Seit 1921 ist er ununterbrochen in der Isoliermittelfabrik M. in L. tätig und zwar schafft er ausschließlich in der Abteilung, in der aus Pech und gemahlenem Kork Isolierplatten hergestellt werden, ist also täglich mindestens 8 Stunden den „beißenden" Pechdämpfen und der Einwirkung des Pechkorkstaubes ausgesetzt.

Die ersten Erscheinungen an der Haut traten vor etwa 10 Jahren auf und zwar bildete sich links auf der Oberlippe ein derbes Knöt-

chen, das im Laufe von 6 Wochen zu etwa Zweimarkstück-Größe heranwuchs, aber weder zur Geschwürenbildung noch Krustenbildung neigte. Der Arzt sah das Gebilde angeblich als „wilde Wurzel" an, behandelte es mit Thermokauter und überwies den Patienten schließlich dem Krankenhaus N. zur Röntgenbestrahlung. Es hat sich daraufhin nach wenigen Wochen rasch zurückgebildet und es ist nur eine kleine Narbe zurückgeblieben. Ein Recidiv ist dort nicht wieder entstanden. Diese Erscheinung habe ihm keinerlei Beschwerden verursacht, außer daß sie ihn beim Rasieren etwas störte, habe ihm aber wegen des raschen Wachstums doch zu denken gegeben.

Im Laufe der nächsten Jahre seien dann wiederholt kleine Wärzchen im Gesicht erschienen, die Gr. zum Teil selbst mit „Wurzeltinktur" behandelte und so angeblich zum Verschwinden brachte. Drei derartige Knötchen, zwei auf der linken und eines auf der rechten Wange, will er sich selbst herausgeschnitten haben und zwar hätten sich diese im ganzen als gut grießkorngroße Gebilde aus ihrem Bett herausheben lassen. Die kleinen Wunden tupfte er mit Wurzeltinktur ein und an diesen Stellen hätten sich dann ähnliche Erscheinungen nicht mehr gezeigt.

1934 kam Gr. neuerdings zum Arzt wegen dreier verdächtiger Knötchen am linken Nasenflügel, die in wenigen Wochen herangewachsen seien. Diese drei Herde wurden excidiert und der größte zur histologischen Untersuchung eingesandt. Die Wunden seien schnell und ohne besondere Beschwerden vernarbt, ein Recidiv habe sich nicht mehr gezeigt.

Im Frühjahr 1936 bildete sich neuerdings eine warzenähnliche Geschwulst am lateralen Rand des rechten Augenbrauenbogens. Innerhalb weniger Wochen reifte sie von einem etwa stecknadelkopfgroßen zu einem etwa taubeneigroßen Herd heran. Das Gebilde sei deutlich über das Niveau der Umgebung erhaben, von derber Konsistenz gewesen und die etwas zerklüftete Oberfläche habe weder eine Kruste getragen noch genäßt oder geblutet und nur bei leichtem Druck etwas geschmerzt. Da Gr. im Hinblick auf frühere ärztliche Aufklärung und auf Grund des unaufhörlichen, relativ raschen Wachstums der Geschwulst jetzt selbst an einen bösartigen Prozeß dachte, ließ er sich etwa 3—4 Wochen nach der Entstehung den Herd durch den Arzt excidieren. Die Wunde sei rasch und ohne besondere Beschwerden geheilt und bis heute sei eine neue derartige Erscheinung an dieser Stelle nicht mehr aufgetreten.

Etwa im Herbst 1936 begann ein neuer Herd am inneren Rand des rechten Auges zu entstehen. Es war ein nur geringe entzünd-

liche Veränderungen aufweisender, kreisrunder Herd von bräunlichroter Farbe, der deutlich infiltriert und mit einem wallartigen, ziemlich derben Rand umgeben war. Der auf normaler Haut sitzende Krankheitsherd, der im Laufe der Monate bis zu Pfenniggröße zunahm, trug in der Mitte eine etwa linsengroße oberflächliche Ulceration, die mit einer braunroten Kruste bedeckt war. Gr. ging wieder zum Arzt, der ein „Cancroid" feststellte und, da der Herd wegen seiner Lokalisation zur Excision wenig geeignet war, eine Radiumbestrahlung vorschlug, die im Krankenhaus N. in der Zeit vom 25. 10. bis 30. 10. 37 durchgeführt wurde.

Befund: 45jähriger Mann in gutem Allgemeinzustand. Größe 170 cm, Gewicht 92,5 kg.

Kopf: Frei beweglich, Nervenaustrittspunkte frei. Augen: Pupillen reagieren auf Licht und Nahesehen. Mundhöhle: Rachenring, Zunge o. B., Zähne fehlen zum Teil.

Hals: Keine Drüsen und Struma.

Thorax: Breit, gut gewölbt, symmetrische ergiebige Atemexkursionen. Lunge und Herz ohne jeden pathologischen Befund.

Abdomen: Sehr adipös, keine pathologische Resistenz oder Druckempfindlichkeit. Im linken Gesäß reizlose Ein- und Ausschußnarbe.

Extremitäten: Frei beweglich, geringe Varizenbildung an beiden Unterschenkeln. Der rechte Zeigefinger ist verkrüppelt. Es fehlt das Endglied zum Teil und der Nagel ist verkümmert.

Nervensystem: Reflexe in normaler Stärke auslösbar. Keine pathologischen Reflexe.

Hautbefund: Gr. bietet einen auffallenden Anblick. Man möchte bei Betrachtung der tief braunrot pigmentierten Gesichtshaut am ehesten an die Folgen langdauernder Einwirkung des Sonnenlichts denken. Insbesondere die Stirne, Hals, Nacken und Arme zeigen eine starke bräunliche Pigmentation, während die übrige Körperhaut normale Farbe aufweist. Im Bereich beider Wangen finden sich gut handtellergroße Bezirke, in denen die Haut diffus rötlich verfärbt ist und die ein dichtes Netz von Teleangiektasien aufweisen. Dazu sind in diesem Gebiet zahlreiche kleine, teils schnittförmige teils ovale bis runde, etwa gerstenkorngroße Närbchen zu erblicken, die sich wegen ihres Mangels an Pigment deutlich abheben und am Nasenrücken sind zahlreiche Comedonen zu sehen. Insgesamt hat die Haut des Gesichtes ein etwas großporiges und gespanntes Aussehen.

Auf der Oberlippe hebt sich eine gut 2 cm lange, senkrecht verlaufende völlig reizlose Narbe als deutlicher weißer Strich ab.

Dicht neben dem äußeren Rand des rechten Auges, beginnend an der Augenbraue, ist eine annähernd rechtwinklig um den äußeren Augenwinkel verlaufende strahlige, etwa 4 cm lange und gut 1 cm breite durchaus reizlose Narbe vorhanden. Am inneren rechten Augenwinkel ist als Rest des bestrahlten Cankroids eine etwa gerstenkorngroße, bräunlich pigmentierte, etwas eingesunkene Narbe zu erkennen. Die Haut des Rückens weist akneartige und follikuläre Effloreszenzen auf.

Histologische Untersuchung der von Gr. entnommenen Excisionen.

Bericht I vom 8.5.34.

Bei der histologischen Untersuchung des etwa doppelt linsengroßen Gewebsstücks vom linken Nasenflügel erkennt man eine starke, plattenepitheliale Wucherung mit Verhornung fast ohne Stroma. Es besteht daher keine Möglichkeit einer Prüfung auf infiltrierendes Wachstum. Jedoch ist der Befund recht verdächtig wegen der stellenweise vorhandenen Zellpolymorphie und der mäßig reichlich vorhandenen Mitosen. Ein Beweis für ein Karzinom ist jedoch nicht sicher zu erbringen.

Diagnose: Starker Verdacht auf verhornendes Plattenepithelkarzinom.

Bericht II vom 15.5.36.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des etwa mandelgroßen, ovalären Hautexcisionsstückes, das fast in ganzer Ausdehnung einen oberflächlich wachsenden, etwas papillären Tumor enthält, liegt jetzt bereits ein Plattenepithelkarzinom mit Hornperlenbildung vor, breit gegen die Tiefe zu vordringend, vor allem gegen die quergestreifte Muskulatur. Hier finden sich sehr starke und dichtzellige entzündliche Zellinfiltrate. Mitosen sind nicht besonders zahlreich. An der Oberfläche sind fibroepitheliale, papilläre Excreszenzen mit dickem hyperkeratotischem Belag vorhanden. Das Karzinom ist also möglicherweise aus einer ursprünglich gutartigen, fibroepithelialen Wucherung hervorgegangen.

Diagnose: Verhornendes Plattenepithelkarzinom von papillärem Bau.

Da eine zusammenfassende Betrachtung aller Ergebnisse erst am Schluß folgen soll, folgt gleich die Beschreibung des nächsten Falles.

Es handelt sich dabei um einen nahezu 60jährigen Mann, der, anscheinend an allen Vorgängen um sich ziemlich desinteressiert, meist nur mit Bei- und Nachhilfe seiner Frau zum Sprechen zu bringen ist und wenig Interesse allen Fragen gegenüber zeigt. Immerhin kann schließlich doch eine Anamnese aufgenommen wer-

den, die allerdings nicht voll und ganz Anspruch auf Zuverlässigkeit und Lückenlosigkeit erheben kann.

Fall II. M. J., 60 Jahre alt.

Familienanamnese: Vater mit 62 Jahren, Mutter mit 48 Jahren an Schlaganfall gestorben. Die Geschwister sind gesund. Kein Krebs in Familie und Verwandtschaft. Niemals sind bei einem Familienmitglied ähnliche Hauterscheinungen aufgetreten.

Eigene Anamnese: Kinderkrankheiten nicht erinnerlich. Im Herbst 1936 Rippenfellentzündung, die glatt abheilte.

M. war seit 1924 bis 1937 ununterbrochen in der Isoliermittelfabrik M. als Pechkocher tätig. Es oblag ihm dort zum Teil die Versorgung und Wartung der Kessel, in denen das Pech zum Schmelzen und Kochen gebracht wird. In diesem Raum, der mit Pechdampf und Pechkorkstaub angefüllt ist, herrscht eine beträchtliche Wärme.

M. will die genannte Tätigkeit etwa 8 Jahre ausgeübt haben, ohne daß er dabei sonderliche Beschwerden gehabt hätte, wenn er sich nach dem 8stündigen Arbeitstag auch immer etwas müde und abgeschlagen fühlte.

Erst vor etwa 5—6 Jahren hat M. am lateralen Rand des linken Auges, an der Unterlippe links und an der Stirne rechts einige kleine, warzenähnliche Wucherungen beobachtet, die nacheinander entstanden sind, aber langsam und stetig an Umfang und Höhe zunahmen, so daß er sie schließlich durch den Arzt excidieren ließ. (Histologische Untersuchungen wurden damals nicht durchgeführt.) Die kleinen Wunden seien schnell und beschwerdelos verheilt, neue Herde seien in den Narben nicht wieder aufgetreten.

Im Herbst 1936 beobachtete M. neuerdings ein stecknadelkopfgroßes, derbes, warzenähnliches Gebilde von der Farbe der übrigen Haut und etwas derber Konsistenz, das dicht neben dem linken Nasenflügel auf der Wange entstand, im Laufe eines Vierteljahres zu einer angeblich kleinkirschengroßen Wucherung heranreifte, die die Form eines abgestumpften Kegels hatte. Die Oberfläche sei etwas zerklüftet gewesen und habe ein feines Häutchen getragen, das sich nur durch die etwas bräunliche Färbung von der übrigen Haut unterschieden habe. Diese Fläche habe aber niemals genäßt oder geblutet. Der Rand sei hart, glänzend und glatt gewesen. Ebensowenig wie von den anderen Wucherungen habe er von diesen Gebilden Beschwerden gehabt. Lediglich bei Einwirkung von Seife habe es immer etwas gebrannt.

Es war weniger eine kosmetische Indikation, die den 58jährigen Mann veranlaßte, den Arzt aufzusuchen, als die Erfahrungstatsache,

daß „diese Dinger“ auch früher nie spontan heilten, im Gegenteil unaufhörliches Wachstum zeigten, und der Umstand, daß er selbst glaubte, es könnte vielleicht etwas Bösartiges sein, zumal ihn der Arzt früher schon auf die Möglichkeit hingewiesen hatte, daß es sich bei diesen „Warzen“ auch um krebsartige Erscheinungen handeln könne.

Im Frühjahr 1937 wurde die Geschwulst excidiert und das Präparat mit der klinischen Diagnose Cancroid zur histologischen Untersuchung eingesandt. Kein Recidiv.

Da M. als nahezu 60 Jähriger die schwere Arbeit an den Kesseln nicht mehr leisten konnte, verließ er diesen Posten und ist seit Juli 1937 als Sackabfüller außerhalb der Kocherei und Mischerei tätig, kommt jetzt mit Pechdämpfen und Pechkorkstaub direkt nicht mehr in Berührung. Seit diesem Wechsel des Arbeitsplatzes hat M. nur noch einmal eine warzenähnliche Erscheinung und zwar direkt unter dem linken Auge beobachtet, die in kurzer Zeit zu einem etwa erbsengroßen Gebilde herangewachsen — ganz im Gegensatz zu den früheren — ebenso schnell spontan wieder verschwunden sei. M. selbst führt diesen Umstand lediglich auf den Wechsel des Arbeitsplatzes zurück und ist wie übrigens alle seine Arbeitskameraden von der Tatsache überzeugt, daß nur die Pechdämpfe im Verein mit dem Pechkorkstaub die Ursache dieser Hauterkrankungen seien.

Befund: Es handelt sich um einen etwas gebeugten sechzigjährigen Mann in entsprechendem Allgemeinzustand.

Kopf: Frei beweglich, ohne Besonderheiten. Augen: Pupillen reagieren auf Licht und Convergenz. Mundhöhle: Zunge und Rachenring ohne Befund. Gebiß sehr lückenhaft und schadhaft.

Hals: Beiderseits sind an den Unterkieferwinkeln einige kirschkerngroße, mit der Umgebung nicht verbackene, nicht druckempfindliche Drüsen zu tasten. Keine Struma.

Thorax: Symmetrisch, genügend beatmet. Lungen: Voller, seitengleicher Klopfschall, Bläschenatem. Herz: Ohne pathologischen Befund.

Abdomen: Keine pathologische Resistenz oder Druckempfindlichkeit.

Extremitäten: o. B.

Reflexe: Auslösbar, keine pathologischen Reflexe.

Hautbefund: Da zu bedenken ist, daß der Mann seit ungefähr einem halben Jahr nicht mehr im Betrieb beschäftigt ist, fehlen alle Noxen, die durch direkte lokale Einwirkung zur akuten oder chronischen Schädigung der Haut führen. Diese unterscheidet sich deshalb in ihrem Aussehen wesentlich von dem Be-

fund des ersten Falles. Es fehlt vor allem die braune Pigmentation und auch die Rötung.

Die Haut des Gesichtes ist im Gegenteil etwas blaß und auch faltig. Die Gesichtsfarbe erscheint fahl. Die Haut zeigt neben zahlreichen Comedonen am Nasenrücken, in der Schläfengegend beiderseits auch einige Narben und mehrere bräunlich bis schwarz pigmentierte, bis kirschkerngroße, hyperkeratotische Herde. Die Narben sind durchwegs reizlos, nicht druckempfindlich, haben eine durchschnittliche Länge von 1 cm und sind nur noch als feine weiße Striche erkennbar zu finden: 1. dicht neben dem lateralen Winkel des linken Auges, schräg nach außen unten ziehend, etwa 12 mm lang; 2. auf der linken Wange, nur durch einen strohhalmbreiten Bezirk normaler Haut vom linken Nasenflügel getrennt, querverlaufend und gut 1 cm lang; 3. als 8—10 mm langer weißer Strich fast senkrecht vom linken Mundwinkel nach unten ziehend; 4. etwa 2 cm über dem rechten Augenbrauenbogen gerstenkorngroß, glatt, glänzend und etwas eingesunken gegenüber dem übrigen Niveau der Haut.

Histologische Untersuchung des Excisionsstückes der Wange.

Bericht vom 18. 2. 37.

Histologisch liegt bei dem erbsengroßen derben Knoten ein sicheres Karzinom vor und zwar ein Plattenepithelkarzinom mit deutlicher Hornperlenbildung. Es besteht aber anscheinend nur eine geringe Malignität; denn es finden sich nur wenige Mitosen und nur eine geringe Polymorphie der Zellen und Kerne. Nach der Oberfläche zu besteht eine ausgesprochen starke Hornperlenbildung. Außerdem findet sich noch eine kräftige, reaktiv entzündliche Zellinfiltration zum Teil leucocytärer Art.

Diagnose: Stark verhornendes Plattenepithelkarzinom.

Nun folgt die Beschreibung des dritten und letzten Falles. Es handelt sich um einen 34jährigen Mann, der im ganzen 7 Jahre bei der Firma beschäftigt war.

Fall III. H. P., 34 Jahre alt.

Familienanamnese: Mutter mit 41 Jahren an Schlaganfall gestorben. Vater 61 Jahre alt, gesund, Geschwister gesund. Kein Krebs in der Familie und Verwandtschaft.

Eigene Anamnese: Kinderkrankheiten sind nicht erinnerlich. 1926 rechtsseitige Leistenbruchoperation und Exstirpation des rechten Hodens. Seit 1930 wegen chronischer Bronchitis in gelegentlicher ärztlicher Behandlung. Leichter Nikotin- und Alkoholabusus wird zugegeben.

H. war als Mischer in der Isoliermittelfabrik von 1928 bis November 1936 mit 1jähriger Unterbrechung (1930 bis 1931) beschäftigt. Seine Tätigkeit bestand darin, den Mischungsvorgang zwischen kochendem Pech und gemahlenem Kork und anschließend den Guß des Materials in Formen zu überwachen. Dabei war H. ständig der Einwirkung des Pechdampfes und des Staubes ausgesetzt.

Im Sommer 1936 bemerkte H. zwei warzenähnliche Gebilde im Gesicht, die sich im Verlaufe einiger Wochen von Stecknadelkopf- zu etwa Erbsengröße entwickelten. Ein Herd sei auf der rechten Wange, dicht neben der Nase, der andere direkt am Rand der rechten Nasenöffnung entstanden. Es hätte sich um derbe Knötchen gehandelt, die etwa 5—8 mm über das Niveau der Umgebung erhaben und von der Farbe der übrigen Haut gewesen seien. Sie wären oben abgeflacht, die Oberfläche sei etwas zerklüftet gewesen, habe jedoch weder eine Kruste getragen noch genäßt oder geblutet. Auffällig war, daß besonders der Herd am Nasenloch an Höhe und Umfang zunahm und die Tendenz gehabt hat, durch dieses Wachstum das rechte Nasenloch zu verschließen, weshalb angeblich auch leichte Beschwerden beim Atmen aufgetreten seien.

H. kam jedoch nicht wegen dieser warzenähnlichen Geschwülste zur ärztlichen Beobachtung, sondern wegen einer hartnäckigen Follikulitis an beiden Unterschenkeln, die er mit seiner Tätigkeit in der Fabrik in Zusammenhang brachte. Der Arzt machte den Patienten auf die möglicherweise bösartige Natur jener „Warzen" erst aufmerksam und excitierte beide Herde.

Seit November 1936 ist H. nicht mehr in der Isoliermittelfabrik tätig. Er fühlt sich in seiner anderen Arbeitsstelle jetzt „wie ein neuer Mensch" und ist der festen Ansicht, daß nicht nur seine chronische Bronchitis sondern auch diese Hauterscheinungen der Einwirkung der Teerdämpfe und des Korkstaubs zuzuschreiben sind, gibt aber zu, daß er 1937 noch zweimal solche „Warzen" beobachtet habe. Der eine Herd entstand links auf der Oberlippe, verschwand aber innerhalb weniger Wochen, nachdem er ihn öfter mit der Rasierklinge „behandelt" hatte. Der andere erschien als warzenähnliches Gebilde auf dem Handrücken der linken Hand und verschwand spontan nach einigen Wochen.

Befund: Es handelt sich um einen 34jährigen Mann in gutem Ernährungs- und Kräftezustand.

Kopf: Frei beweglich, ohne besonderen krankhaften Befund. Augen: Pupillen reagieren gut auf Licht und Nahesehen. Mundhöhle: Zunge und Rachenring ohne Befund. Gebiß etwas lückenhaft.

Hals: An den Unterkieferwinkeln beiderseits sind einige kleine, verschiebliche, nicht druckempfindliche, bis kirschkerngroße Drüsen zu tasten.

Thorax: Gut gewölbt, symmetrische ergiebige Atemexkursionen. Lungen: Grenzen respiratorisch gut verschieblich; voller seitengleicher Klopfschall. Ueber beide Lungen sind diffus-trockene Rasselgeräusche zu hören. Herz: Ohne krankhaften Befund.

Auf der rechten Schulter etwa 5 × 2 cm große, seit Jahren bestehende reizlose Narbe.

Abdomen: Ohne jeden krankhaften Befund, etwa 12 cm lange reizlose Narbe in der rechten Leistenbeuge.

Extremitäten: Ohne Befund.

Reflexe: In normaler Stärke auslösbar. Keine pathologischen Reflexe.

Hautbefund: Die sichtbaren Schleimhäute und die Haut sind gut durchblutet. Die Haut ist von normaler Farbe und normalem Turgor, erscheint aber im Bereich des ganzen Gesichtes etwas großporig und weist zahlreiche Comedonen auf. Etwas oberhalb der Nasolabialfalte, dicht neben der Nase, befindet sich eine etwa 8 mm lange, feine, nicht druckempfindliche strichartige Narbe ohne jegliche Reizerscheinungen. Am Rand der rechten Nasenöffnung ist mit Sicherheit eine Narbenbildung nicht mehr nachzuweisen, ebensowenig auf der Oberlippe. Keine abnormen Pigmentationen der Haut.

Histologische Untersuchung der von H. entnommenen Excisionen.

Bericht vom 16. 7. 36.

Das eine der eingesandten Gewebsstücke (offenbar aus der Wange) zeigt eine fibroepitheliale Excreszenz mit starker Hyperkeratose. Hier liegt kein Karzinom vor. Auch besteht kein Verdacht darauf und es sind nur geringe, entzündliche Zellinfiltrate vorhanden.

Das andere der Gewebsstücke (Nasenloch) dagegen enthält eine deutliche atypische plattenepitheliale Wucherung ins Hautbindegewebe hinein, jedoch ohne wesentliche Zell- und Kernpolymorphien und mit wenig Mitosen. Ein sicheres Karzinom ist noch nicht nachweisbar; doch ist der Verdacht darauf schon gegeben. Zu einer deutlichen Verhornung in diesen plattenepithelialen Wucherungen ist es dabei nicht gekommen; aber die Zellen sind ziemlich hoch differenziert.

Diagnose:

1. Papilläre Excreszenz mit Hyperkeratose (unverdächtig);

2. atypische Plattenepithelwucherung, karzinomverdächtig, aber noch kein sicheres Karzinom.

Wenn anfangs gesagt wurde, daß bösartige Formen der Gewächse mit Vorliebe an solchen Organen vorkommen, die eine exponierte Oberfläche haben, so tritt bei der Wirkung exogener Faktoren neben der Beteiligung der Lunge vor allem die der Haut in den Vordergrund.

Wie auf Grund vorstehender Ausführungen festgestellt werden konnte, wird die Haut in erster Linie durch die karzinogenen Noxen des Teers und Pechs in Mitleidenschaft gezogen. Es soll, nachdem zu Beginn vom Wesen der Geschwülste allgemein gesprochen wurde, nicht fortgefahren werden, ohne hier kurz der Klinik und Histologie des Hautkrebses Erwähnung zu tun.

Nach den klinischen Merkmalen unterscheidet man 3 Formen des Hautkrebses, das oberflächliche Epitheliom, das tiefgreifende, knotig infiltrierende und geschwürige Karzinom und schließlich das tumorbildende, papilläre Karzinom. Sie haben ihren Sitz meist im Gesicht; bevorzugt sind Schläfen, Stirn, Wangen, Nase und Augengegend, seltener betroffen ist das Genitale. Ihrem histologischen Aufbau entsprechend teilen wir sie in Basalzellentumoren, Stachelzelltumoren und in Tumoren, die aus Basalzellen und Stachelzellen gemischt aufgebaut sind.

Das Basalzellenkarzinom geht von der tiefsten Epithelschicht, den Basalzellen aus. Die länglich ovalen Zellen bilden Nester und Stränge oder zeigen eine rosettenförmige Anordnung und entwickeln sich nicht wie die normalen Basalzellen zu Stachel- und Plattenzellen. Klinisch entspricht diese Form dem oberflächlichen Epitheliom.

Bei den Plattenepithelkarzinomen sieht man histologisch zumeist weitgehende Reifungs- und Differenzierungsvorgänge des gewucherten Epithels; die Krebsnester bestehen dann aus Stachelzellen und Plattenepithelzellen. Es gibt verhornende und nichtverhornende Plattenepithelkarzinome. Die Verhornung geschieht in Form von „Hornperlen", die aus der konzentrischen Anordnung von Plattenepithelien um ein gedachtes Zentrum entstanden sind. Das knotig infiltrierende und das tumorbildende papilläre Karzinom haben meist diesen histologischen Aufbau.

Diese histologischen Eigenarten des Krebsgewebes sind auch von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Die Basalzellenkarzinome in der Form des oberflächlichen Epithelioms sind relativ die gutartigen Formen, während die Plattenepithelkarzinome die bösartigen hinsichtlich des destruktiven Wachstums und der Metastasenbildung sind.

Man konnte bei unseren Fällen sehen, daß es auf dem Boden einer chronischen Dermatitis, über präkanzeröse Vorstufen zum Teil zur Manifestation von Plattenepithelkarzinomen des Stachelzelltypus gekommen war.

Nach diesen Darlegungen über das Wesen des Hautkrebses soll jetzt, damit der Ueberblick über das Gesagte nicht verloren geht, noch einmal eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Punkte gegeben werden, bevor mit der allgemeinen Betrachtung und Beurteilung abgeschlossen wird.

Drei Arbeiter in einer Isoliermittelfabrik, ziemlich unterschiedlichen Alters, erkrankten zum Teil wiederholt an echten Karzinomen der Haut oder aber doch an sehr karzinomverdächtigen Epithelproliferationen. Die Leute kamen in dauernde Berührung mit Pechdampf oder Pechkorkstaub und führen ihre Erkrankungen darauf zurück. Pech bildet den Rückstand bei der fraktionierten Destillation des Teers. Das krebserzeugende Prinzip des Teers ist in aromatischen Kohlenwasserstoffen zu erblicken, die in ihrer karzinogenen Eigenschaft weitgehend von der chemischen Struktur abhängig sind. Es handelt sich vornehmlich um das 1, 2 — Benzpyren, das durch Fraktionieren des Teer selbst rein dargestellt wurde und dessen physiologische Wirksamkeit im Sinne der Tumorbildung durch keines der synthetisch zugänglichen ebenfalls karzinogenen Derivate des 1, 2 — 5, 6 — Dibenzanthrazens erreicht wurde.

Der Beginn des Leidens war meist durch eine chronische Dermatitis und dann auftretende, oft multiple Papillome gekennzeichnet, aus denen schließlich verhornende, manchmal ulcerierende Plattenepithelkrebse entstanden.

Wenn nun zur abschließenden Betrachtung aller uns jetzt bewegenden Fragen übergegangen wird, so sind im Rahmen dieser Arbeit die Beziehungen zwischen Krebsentstehung und Disposition zu untersuchen und in diesem Zusammenhang die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung des Reizes zu lenken. Es sind somit schließlich alle jene Kriterien anzuführen, die geeignet sind, die überwiegende Bedeutung exogener Faktoren für die Krebsentstehung speziell in unseren Fällen anzuerkennen.

Es wurde schon zu Anfang festgestellt, daß die Entstehung des Krebses einer Wechselbeziehung zwischen Anlage und Umwelt untersteht, daß also exogene Noxen meist nur bei einer endogen bedingten Voraussetzung zum Krebs führen. Daß bei unseren Fällen keine Erbfaktoren, die man sonst gerne wegen des gehäuften familiären Auftretens bestimmter Krebse anzunehmen geneigt ist, mit hereinspielen, ergibt sich schon aus der Tatsache des Fehlens jeglicher familiären Disposition. Wenn man die Betroffenen aus-

fragt, ob Eltern, Großeltern oder Verwandte an ähnlichen Erscheinungen oder allgemein an Krebs gelitten haben, so wird dies auf das Bestimmteste verneint. Es muß also mit höchster Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß bei den Leuten durch die jahrelange Einwirkung des karzinogenen Prinzips im Pech eine allgemeine Krebsbereitschaft und eine lokale Disposition erst geschaffen wurden und es im Laufe der Zeit auf dem so „vorbereiteten" Boden zu einer Geschwulstbildung gekommen ist.

Daß die konstitutionellen Momente in Gestalt natürlicher Dispositionen der Individuen, der Arten und Rassen und des Alters zum Vorschein kommen, ist vor allem bei den experimentellen Reizkrebsen erkannt worden. Doch kann, wenn schon ganz heterogene Reizarten zur experimentellen Erzeugung von Geschwülsten angewandt wurden, von einer Spezifität der Art des Reizes nicht die Rede sein. Fischer-Wasels sieht das Spezifische bei der Krebsentstehung nicht in der Art des Reizes, sondern in der Anregung immer sich wiederholender Regenerationsvorgänge, wobei schließlich neue Zellrassen entstehen, die eine Zellmutation erfahren und die Grundlage des geschwulstmäßigen Wachstums bilden sollen. Auf dem Boden solcher Regenerationsvorgänge, die auch durch äußere Reize ausgelöst werden können, ist die Entstehung einer örtlichen Gewebskeimanlage denkbar. Fischer-Wasels nimmt an und wir sehen gewisse Parallelen bei der Betrachtung unserer Fälle, daß die äußeren Reizstoffe der Gewächsentstehung außerdem dadurch Vorschub leisten können, daß sie eine Umstimmung im Gesamtorganismus hervorrufen und damit auch eine erworbene allgemeine Gewächsdisposition erzeugen. Es müßte nach dieser Vorstellung also dem Auftreten des örtlichen Krebses erst eine Aenderung der konstitutionellen Lage, eine Störung der Gleichgewichtslage im Körper vorausgehen. Dabei wäre anzunehmen, daß die Krebszelle mit ihrer ziel- und planlosen Proliferationsfähigkeit aus der Normalzelle erst entsteht, also ihre besonderen Eigenschaften erst erwerben muß.

Aber bei allen Gewächsbildungen, die auf äußere Schädigungen zurückzuführen sind, ist es nicht so, daß nach Einwirkung dieses äußeren Faktors nun in kurzer Zeit Krebs entsteht. Die Regel ist, daß eine Latenzzeit oft von beträchtlicher Länge dazwischengeschaltet ist und daß auch keineswegs etwa dauernd die Schädigung während dieser Zeit eingewirkt haben muß. Bei Beobachtung der unserer Betrachtung zugrunde liegenden Fälle kommt zum Ausdruck, daß ein durchschnittlicher Zeitraum von 6—8 Jahren zwischen Beginn der Schädigung durch die karzinogene Noxe im Pech und Auftreten der zumindest karzinomverdächtigen Geschwulstbildung liegt. Der karzinogene Reiz muß dabei aber gar nicht bis

zur Geschwulstmanifestation wirken, sondern wenn ein gewisses Mindestmaß der Reizwirkung vorliegt, kann, ohne daß der Reiz weiter wirksam bleibt, nach einer gewissen Zeit die Krankheit in Erscheinung treten. Es ergab sich die Gelegenheit, zwei der untersuchten Arbeiter daraufhin zu beobachten, da einer seit etwa neun Monaten, der andere seit 15 Monaten nicht mehr im Betrieb ist, beide also mit Pech nicht mehr direkt in Berührung kommen. Allerdings war es geboten, sich bei den Erhebungen mit anamnestischen Angaben zufriedenzustellen.

Die beiden Arbeiter sagen aus, daß sie, der eine etwa 4 bis 6 Monate, der andere etwa 10 Monate nach Aufgabe der Arbeit wieder mehrere warzenähnliche Gebilde beobachtet hätten, die aber im Gegensatz zu früher keine besondere Neigung zum Größerwerden gezeigt hätten und nach wenigen Wochen spontan verschwunden seien. Es ist, obwohl wiederholt Spontanheilungen gewisser Hautkrebse beobachtet wurden (A. Touraine und R. Duperrat, Paris, in den Ann. de Dermat. 1936), unwahrscheinlich, daß es sich dabei um echte Karzinome gehandelt hat. Viel näher liegt die Annahme, daß es sich um eine gutartige Form der in der Histogenese des Karzinoms ziemlich geklärten Entwicklungsreihe — normal - präkarzinomatöser Zustand — ausgeprägtes Karzinom — gehandelt hat.

Man versteht unter dem präkanzerösen Stadium einen Zustand, der, wie die Bezeichnung sagt, dem eigentlichen Krebs vorausgeht und nach unseren Beobachtungen also für reversibel gehalten werden könnte. Heute wird der Begriff im allgemeinen auf solche Veränderungen beschränkt, aus denen sich erfahrungsgemäß mit einiger Wahrscheinlichkeit ein Krebs entwickelt. Als solche Präkanzerosen werden unter anderem bezeichnet senile Hyperkeratoren, ja selbst Narben und Leukoplakien. Vor allen Dingen sind hier aber zu nennen Schädigungen der Haut durch hochsiedende, aus Steinkohle gewonnene Kohlenwasserstoffe. Bei diesen Schädigungen können die Hautveränderungen sehr verschieden sein und in einer Akne, einer Melanose und Comedonen bestehen, oft aber auch in warzig papillären Bildungen, aus denen dann echte Karzinome entstehen können.

Diese präkanzerösen Vorstufen konnten zum Teil bei unseren Kranken auch dann noch festgestellt werden, als sie der direkten Einwirkung der chemischen Noxe schon entzogen waren. Es fanden sich neben follikulären Effloreszenzen und Teleangiektasien bei dem Jüngeren auch hyperkeratotische Erscheinungen in Form schmutzigbrauner, flacher, warzenartiger Flecke bei dem Aelteren und bei allen noch zahlreiche Comedonen. Aus der Anamnese aber läßt sich feststellen, daß die histologisch gesicherten verhornenden flachen

Plattenepithelkrebse vom Stachelzelltypus aus warzigen Gebilden als präkanzerösen Vorstufen hervorgegangen sind.

Daß man diese präkanzerösen Veränderungen wohl auch als verschiedene Reifestadien der Disposition auffassen kann, läßt sich an Hand unserer Krankengeschichten sehr eindrucksvoll zeigen.

Bei dem zuerst beschriebenen Gr. wird 7 Jahre nach der Arbeitsaufnahme eine „wilde Wurzel" entfernt. In den darauffolgenden Jahren hat Gr. wiederholt warzenartige Gebilde beobachtet, die er selbst herausgeschnitten haben will. 1934 werden drei kleine Knötchen am Nasenflügel excidiert und histologisch als stark karzinomverdächtig angesprochen. 1936 wird dann ein am rechten Auge entfernter Tumor histologisch mit Sicherheit als Plattenepithelkarzinom bezeichnet. Schließlich tritt 1936/37 ein weiteres, klinisch als Cancroid zu betrachtendes Epitheliom am Auge auf.

Der zweite Kranke M. läßt sich 8 Jahre nach Arbeitsaufnahme einige kleine warzenähnliche Wucherungen im Gesicht entfernen, über deren Natur allerdings aus den nur anamnestischen Angaben kein Urteil abgegeben werden kann. 1937 wird dagegen ein Plattenepithelkarzinom an der Wange festgestellt. Nach Aufgabe der Arbeit werden noch einige warzenähnliche Gebilde beobachtet, die von selbst verschwinden.

Der dritte von uns beobachtete Mann läßt sich 1936 zwei warzenähnliche Gebilde entfernen, von denen eines histologisch als absolut harmlos, das andere als karzinomverdächtig angesprochen wurde. Nach Einstellung der Arbeit in der Fabrik beobachtete er noch einige Warzen auf der Oberlippe und am linken Handrücken, die spontan verschwanden.

Wenn man nun von dem uns zur Verfügung stehenden, zur objektiven Auswertung zu kleinen Krankenmaterial absieht und den wohl nicht absolut zuverlässigen Angaben der Betroffenen auch mit entsprechender Vorsicht begegnet, so ist doch bemerkenswert, daß bei zwei Arbeitern mit Fortfall der direkten lokalen Reizwirkung wohl noch Wucherungen auftreten, die aber spontan verschwinden, so daß man sie als reversible Präkanzerosen bezeichnen müßte. Andererseits kommen bei dem Mann, der weiterhin in dauernder direkter Berührung mit der schädigenden Noxe bleibt, 1936 und 1937 zwei histologisch oder klinisch einwandfrei erkannte Hautkarzinome zur Beobachtung, nachdem noch 1934 eine Wucherung „nur" als stark karzinomverdächtig angesprochen werden mußte.

Sollte man nicht der Priorität der lokalen Reizwirkung oder der örtlichen Disposition das Wort reden angesichts der Tatsache, daß die Geschwulstbildungen immer nur an Gesicht und Händen, also an solchen Stellen der Haut zum Vorschein

kamen, die der Einwirkung des Pechdampfes und Pechstaubes unmittelbar ausgesetzt waren, indes die übrigen Körperpartien, vor allem auch Skrotum usw. zum Teil jahrzehntelang frei geblieben sind? Ist es in diesem Zusammenhang nicht auch bemerkenswert, daß z. B. Narben jahrelang und ausnahmslos frei von jeglichen Reizerscheinungen, Wucherungen und Recidiven geblieben sind, obwohl solche örtlich begrenzte Gewebsveränderungen, wie Fischer-Wasels experimentell klar bewiesen hat, im Sinne einer lokalen Bereitschaft den Boden für die Entstehung bösartiger Gewächse bilden können? Bedeutungslos ist dabei, ob diese Narben älter sind und an einer fernen Körperpartie liegen (Schulter, Gesäß), oder ob sie wie die Excisionsnarben im Gesicht jünger sind und unter dem direkten Einfluß der schädlichen Substanz stehen. Es kann bei unserem kleinen Krankenmaterial die Frage nicht beantwortet werden, warum weder die erworbene allgemeine Disposition allein noch diese zusammen mit der lokalen Reizwirkung und örtlichen Bereitschaft in einem solchen „lokus minoris resistentiae" Gewächse im weiteren Sinne zu erzeugen vermögen, wie es experimentell gezeigt wurde. Möglicherweise spielt hier ein „Zeitfaktor" oder andere Prinzipien. eine entscheidende Rolle. Es bleibt freilich abzuwarten und gerade die Zeit würde dann ein gewichtiges Wort sprechen, ob es nicht bei dem einen oder anderen Arbeiter trotz der derzeitigen „Pechabstinenz" über gewisse Vorstufen hinweg eines Tages doch zu einer neuen Gewächsmanifestation kommen wird.

Wenngleich die Ergebnisse des Tierexperimentes, wie die Erfahrung gelehrt hat, nicht vollgültig auf den menschlichen Organismus angewendet werden dürfen, so gibt es hievon abgesehen, auch im Experiment keine Gesetzmäßigkeiten, die das unbedingte Auftreten von Wucherungen unter den genannten Bedingungen absolut annehmen lassen. Jedenfalls aber hat uns die experimentelle Forschung doch viele wertvolle Fingerzeige und Erkenntnisse um das Wesen des Krebses und der Krebsbereitschaft vermittelt. Grundsätzliche Ergebnisse wurden aus diesen Untersuchungen gezeitigt, die auch auf unsere Beobachtungen angewendet werden dürfen.

Nicht jeder Reiz führt unter gleichen Bedingungen am gleichen Objekt zur Krebsbildung. Die blastogene Wirkung ist *strukturspezifisch* und die Wirkung der im Teer enthaltenen karzinogenen Stoffe ist organgerichtet. So erzeugt nur das Beta — Naphthylamin, nicht aber das Alpha — Naphthylamin den Blasenkrebs und so bedingt das Beta — Naphthylamin die Tumorbildung nicht am Ort der unmittelbaren Einwirkung (Haut, Lunge), sondern elektiv in der Blase. Die karzinogenen Substanzen des Teers und Pechs scheinen in ihrer Wirkung im wesentlichen auf die Haut, in geringerem Grad auf die Keimdrüsen abgestimmt zu sein.

Schürch und Schrafl fanden unter 53 Arbeitern einer Korksteinfabrik 5 Hodensackkrebse. Es konnte festgestellt werden, daß die Kranken in L. 17 bzw. 13 und 8 Jahre in der dortigen Isoliermittelfabrik tätig waren, ihre Karzinome ausschließlich im Gesicht bekamen und an den übrigen Körperpartien, mit Ausnahme der Hand völlig frei von irgendwelchen Epithelproliferationen geblieben waren.

Es wäre auch denkbar, daß in diesen Fällen die exogene Noxe, die sicherlich zu einer chronischen Schädigung am Ort der direkten Einwirkung (Gesicht, Hand) führt und damit den Boden für die spätere Karzinombildung bereitet, durch eine geringfügige Aenderung ihrer chemischen Struktur in ihrer Wirkung zwar organgerichtet bleibt, aber dadurch die schwere Allgemeinvergiftung des Organismus im Sinne der Vorstellung Fischer-Wasels vielleicht bis zu einem gewissen Grade und in Abhängigkeit von einem Zeitfaktor doch hintangehalten werden könnte. Somit wäre der Entstehung von Präkanzerosen oder gar echten Karzinomen an Stellen, die nicht primär schon durch die exogene Noxe geschädigt sind, der Boden entzogen.

Es ist nach dem Gesagten auch nicht sehr wahrscheinlich, daß der jüngste Arbeiter, der zudem nur insgesamt 7 Jahre bei der Firma beschäftigt war, seine chronische Bronchitis durch die Arbeit in der mit Pechkorkstaub und Pechdampf gefüllten Luft erworben hat. Unbedingt von der Hand zu weisen wäre dieser Standpunkt zwar nicht; doch scheint in diesem Falle der wichtigere ätiologische Faktor im zugegebenen chronischen Nikotin- und Alkoholabusus zu liegen.

Was den Allgemeinzustand der 3 besprochenen Kranken anbelangt, die doch jahrelang in der Fabrik beschäftigt waren oder zum Teil noch sind, so ist zu sagen, daß er eher sehr gut, als im Sinne einer Reduktion oder gar Kachexie zu bewerten ist. Obwohl doch die allgemeine Krebsdisposition und damit der Krebs nach Ansicht mancher Autoren als Folge der allgemeinen schweren Teertoxikose angesehen wird, die unweigerlich früher oder später zur Kachexie führen muß, können wir feststellen, daß weder diese Teertoxikose für sich allein, noch die selbst wiederholt aufgetretenen Stachelzellkarzinome zu einer schwereren Störung des Allgemeinbefindens geführt haben. Freilich dauert es, was den Hautkrebs allein anbelangt, meist längere Zeit, bis er allgemeine Kachexie verursacht, und bei diesen Krebskranken wurde die Geschwulst immer früh genug erkannt und entfernt. Deshalb ist es auch unwahrscheinlich, daß die teilweise vorhandenen Drüsenschwellungen am Hals (die Drüsen sind gut beweglich, nicht mit der Umgebung verbacken usw.) metastatischen Ursprungs sind.

Noch eines Umstandes sei Erwähnung getan, der sehr eklatant zeigt, daß exogene Faktoren, in diesem Falle eben der Pechstaub und Pechdampf, sehr wohl zu akuten und chronischen Schädigungen der Haut führen und schließlich über gewisse Vorstufen der Entstehung von Karzinomen Vorschub leisten können. Es handelt sich um eine Erscheinung, die allerdings mehr subjektiv bei einem der Beschriebenen zum Vorschein kommt. Es treten nämlich bei dem Arbeiter, der heute noch in der Fabrik tätig ist, neben der schon erwähnten entzündlichen Rötung der Gesichtshaut, neben Teleangiektasien und Comedonen eine so starke Photosensibilisierung der Haut auf (die ihre Ursache in dem fluoreszierenden Inhaltsstoff der Teersubstanzen haben soll), daß er sich wegen der enormen Schmerzhaftigkeit nicht ins Sonnenlicht wagen darf.

Schließlich ist es bemerkenswert hinsichtlich der Bedeutung äußerer Ursachen für die Pathogenese des Krebses, daß 44% aller als bösartig angesprochenen Hauttomuren in L. von den Pecharbeitern stammen.

Mit dieser Darstellung wurde versucht, die überwiegende Bedeutung exogener Ursachen für die Entstehung bösartiger Geschwülste an Hand mehrerer Beispiele darzutun. Man muß nach dem Gesagten zwar bekennen, daß man mit den zum großen Teil auf experimentellen Ergebnissen fußenden Erkenntnissen noch nicht die letzten Prinzipien erfassen kann, die in ihrer Gesamtheit schließlich zur Gewächsmanifestation führen; aber man weiß sicher, daß die exogenen Faktoren einen nicht unbeträchtlichen Raum in der Pathogenese der Geschwülste einnehmen. Jedenfalls sind die Möglichkeiten des Erwerbs eines Krebses in unserer Zeit durch chemische, physikalische, mechanische Einflüsse überraschend zahlreich und vielseitig.

Zum Schluß soll noch kurz der Vorbeugungs- und Bekämpfungsmaßnahmen gegen den Krebs Erwähnung getan werden.

Prophylaxe kann im Sinne sozialer, hygienischer und betriebstechnischer Maßnahmen, sowie durch entsprechendes persönliches Verhalten des Einzelnen getrieben werden.

So kann die Beschäftigungsdauer mit anerkannt karzinogenen Substanzen beim Einzelindividuum eingeschränkt und ein Wechsel des Arbeitsplatzes oder wenigstens gruppenweiser Austausch angestrebt und den Leuten schließlich ausreichender Urlaub und auskömmlicher Arbeitslohn gewährt werden. Es müßte ferner eine ständige Kontrolle aller technischen Einrichtungen zur möglichsten Fernhaltung oder Verminderung der Bildung krebserzeugender Substanzen stattfinden.

Ob auf dem Wege der Ernährung eine Krebsprophylaxe möglich ist, läßt sich heute noch nicht sagen.

Zur Frage der Behandlung des Krebses ist zu betonen, daß er, früh genug erkannt, durch die operative und Strahlenbehandlung geheilt werden kann. Wenn man entgegenhält, daß es gewagt erscheint, von einer örtlichen Entfernung des Krebses die Beseitigung aller Gefahren zu erwarten, da ja das Leiden auch in der Verfassung des Gesamtkörpers verwurzelt sei, so muß betont werden, daß die örtliche Entfernung des Krebses auch Aenderungen der Gesamtverfassung zur Folge haben kann. Außerdem könnte neben die örtliche Therapie eine allgemeine Behandlung treten.

Wenn zum Schluß die Aussichten geprüft werden, in Zukunft den Krebs, bedingt durch äußere Ursachen, unmöglich zu machen, so wird es sich nicht verhindern lassen, daß in unserem Zeitalter der Industrialisierung auch fernerhin noch manche Entdeckung eines Krebses auf diesem Boden zu erwarten ist. Wir wissen heute noch nicht sicher, ob die karzinogenen Noxen durch direkte lokale Einwirkung am Applikationsort die Körperzelle zur Umbildung in die Geschwulstzelle veranlassen, oder ob mehr Allgemeinwirkungen durch die in die Zirkulation gelangte toxische Substanz den Ausschlag geben, bzw. eine kombinierte Wirkung beider Komponenten vorliegt.

Wir Aerzte aber müssen mehr denn je auf die abnormen Reize der Außenwelt achten, dem Problem des „Berufskrebses“ unsere ganze Aufmerksamkeit zuwenden und unsere Kraft in den Dienst der Krebsbekämpfung stellen zum Wohle des an exponierter Stelle schaffenden, gefährdeten Volksgenossen und zum Nutzen der Volksgesundheit und des Volksganzen.

Zusammenfassung.

Es wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, an Hand einiger Fälle von Pechkrebs die Bedeutung exogener Faktoren für die Karzinomentstehung darzustellen und dem Problem der Tumorgenese von diesem Gesichtspunkt aus näherzutreten.

Bei Würdigung der Theorien über die Pathogenese des Krebses konnte die Feststellung gemacht werden, daß die Autoren allgemein geneigt sind, neben endogenen zugleich fast immer exogene Faktoren anzuerkennen.

Die Geschwulstbildung ist nach der heutigen Auffassung das Ergebnis des Zusammenwirkens von mehreren ursächlichen Komponenten, einmal der allgemeinen, dann auch der lokalen Disposition. Beide Komponenten können ererbt oder erworben sein, ebenso kann der eine Faktor ererbt, der andere erworben sein. Offenbar aber spielen Umweltseinflüsse bei der Geschwulstmanifestation eine bedeutsame Rolle. Tatsächlich werden viele Krebse durch äußerlich wirkende Schädlichkeiten verursacht, ein Umstand, auf den die älteren Aerzte schon rein empirisch hingewiesen wurden.

Es konnte in dieser Arbeit unter Hinweis auf experimentelle und statistische Ergebnisse gezeigt werden, wie bedeutungsvoll äußere Ursachen für die kausale Genese des Krebses sind. Zahlreiche Reize der Umwelt vermögen im Organismus den Boden für die Krebsentstehung vorzubereiten. Es wurde die blastogene Wirkung aktinischer, mechanischer und thermischer Reize an zahlreichen Beispielen dargelegt, der Bedeutung tierischer Parasiten und Mikroorganismen in diesem Zusammenhang Erwähnung getan und das Augenmerk vor allem auf die Frage chemischer Irritation in ihrer Bedeutung für die Krebsgenese gerichtet. Nicht ohne Verzicht auf die Darstellung der experimentellen Wege, die die Krebsforschung in den letzten Jahrzehnten gegangen ist, konnte gezeigt werden, daß in der großen Gruppe chemischer Stoffe neben Anilin, Arsen, Chrom in erster Linie die Agentien Teer, Pech und Derivate ihrer erwiesenen karzinogenen Natur halber heute praktisch eine wichtige Rolle spielen. Dabei ist zu bemerken, daß bei der Wirkung blastogener chemischer Noxen neben der Lunge hauptsächlich die Haut in Mitleidenschaft gezogen wird.

Dieser Arbeit lag die Betrachtung noch nicht veröffentlichter Krankengeschichten dreier Arbeiter einer Isoliermittelfabrik in L. zugrunde, die dort viele Jahre der dauernden direkten Einwirkung von Pechdampf und Pechkorkstaub ausgesetzt waren. Die Leute erkrankten nach einigen Jahren und zum Teil wiederholt an echten Karzinomen der Haut oder aber an sehr krebsverdächtigen Epithelproliferationen. Der Beginn des Leidens — präkanzeröses Stadium — war meist durch eine chronische Dermatitis des Gesichtes, der Hände und dann dort auftretende, oft multiple Papillome gekennzeichnet. Waren diese „Pechwarzen" zunächst lediglich kosmetisch störend, so gab doch eines Tages die eine oder andere dieser Wucherungen ihres hartnäckigen, relativ raschen Wachstums wegen den Betreffenden zur Besorgnis Anlaß.

So konnte der konsultierte Arzt bei dem dienstältesten 45-jährigen Arbeiter, der seit 1920 in der Fabrik tätig ist, 1934 eine karzinomverdächtige Wucherung, 1936 ein echtes Plattenepithelkarzinom im Gesicht excidieren und 1937 ein neues Karzinom im rechten inneren Augenwinkel nachweisen. Der jetzt 60jährige andere Kranke, seit 1924 als Pechkocher in der Fabrik beschäftigt, ließ sich 1937 ein Plattenepithelkarzinom im Gesicht entfernen, nachdem dort schon 1932 und 1936 warzenähnliche, karzinomverdächtige Gebilde excidiert worden waren. Der Krankengeschichte des dritten beobachteten, 33jährigen Mannes ist zu entnehmen, daß er von 1928 bis 1936 als Arbeiter in dieser Fabrik beschäftigt war und während dieser Zeit wiederholt warzenähnliche Wucherungen im Gesicht beobachtet hatte. 1936 wurden ihm vom Arzt gleichzeitig zwei solche Gebilde entfernt, von denen das eine histologisch als stark karzinomverdächtig angesprochen werden mußte.

Hinsichtlich der karzinogenen Wirkung gerade des Pechs ist die Feststellung interessant, daß nach Ausscheiden der beiden zuletzt erwähnten Arbeiter aus dem Betrieb, mit Fortfall des schädigenden direkten Einflusses des Pechs auf die Haut bei diesen zwar noch Epithelproliferationen auftraten, die aber spontan verschwanden. Weiterhin ist es in diesem Zusammenhang aufschlußreich, daß 44% aller seit 1926 bei Kranken in L. überhaupt excidierten und als bösartig angesprochenen Hauttumoren von diesen Pecharbeitern stammen. Diese Tatsache gewinnt umsomehr an Bedeutung, als bei keinem der Arbeiter ein Anhalt für eine familiäre Krebsdisposition gegeben war.

Nachdem in dieser Arbeit alle die Kriterien angeführt waren, die geeignet erschienen, die karzinogene Natur des Pechs an Hand der Krankengeschichten zu betonen, kam auch die Frage nach dem eigentlichen krebserzeugenden Faktor im Teer und Pech zur Sprache. Das geschwulstbildende Prinzip ist in aromatischen Kohlenwasser-

stoffen zu erblicken, die in ihrer blastogenen Eigenschaft weitgehend von der chemischen Struktur abhängig sind. Es handelt sich vornehmlich um das Benzpyren, dessen physiologische Wirksamkeit im Sinne der Tumorbildung stärker ist, als die der Derivate des Dibenzanthrazens. Diese Stoffe stehen in naher Beziehung zu physiologischen Produkten des Organismus, nämlich zu den Gallensäuren und den Sexualhormonen. Es wurde deshalb im Rahmen der Arbeit auf die hypothetischen Folgerungen mancher Autoren hingewiesen, die annehmen, daß etwa ein anormaler Sterinstoffwechsel Einfluß auf die Entstehung des Krebses ausüben könne.

In dieser Abhandlung sollte die Bedeutung exogener Ursachen für die Pathogenese des Karzinoms dargestellt werden.

Es kamen an Hand einiger Fälle von Pechkrebs die Beziehungen zwischen Umwelt und Individuum zur Erörterung und es konnte gezeigt werden, daß äußere Schädlichkeiten erwähnter Art zweifellos den Boden für die Geschwulstmanifestation im Organismus vorbereiten können.

In den neueren Ergebnissen der Krebsforschung, die angeführt wurden, kommt zum Ausdruck, wie sehr die ärztliche Wissenschaft bemüht ist, Schritt für Schritt die Erkenntnisse über jene äußeren Schädlichkeiten zu vertiefen, die in ihren letzten Auswirkungen schließlich zum Krebs führen. Höchstes Ziel des ärztlichen Forschens und Strebens auf diesem Wege aber soll sein, den durch äußere Ursachen bedingten Krebs unmöglich zu machen.

Nachwort.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem Lehrer, Herrn Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Fr. Dietel, dem Vorstand der Hautklinik des Städtischen Krankenhauses Nürnberg, meinen Dank auszusprechen für die Ueberlassung dieser Arbeit und für die wertvollen Anregungen und Hinweise.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Kirch, Vorstand des Path.-Anat. Instituts der Universität Erlangen, danke ich für die Erlaubnis der Veröffentlichung aller in dieser Arbeit angeführten histologischen Untersuchungsberichte.

Weiterhin gebührt Dank Herrn Dr. med. Völker in Lauf, der diese Arbeit anregte.

Literatur:

Prof. Dr. H. Auler: Ueber das Bereitschaftsproblem.
Prof. Dr. E. W. Baader: Berufskrebs.
Prof. Dr. M. Borst: Der gegenwärtige Stand der Krebsforschung.
Prof. Dr. W. Braun: Die Karzinome des Gallensystems und des Pankreas vom chirurgischen Standpunkt.
Prof. A. Butenandt: Die Struktur der kanzerogenen Substanz.
Prof. Dr. W. Fischer: Krebs und Rasse.
Prof. Dr. B. Fischer-Wasels: Geschwulstbildung und Vererbung.
Prof. Dr. W. Frieboes: Das Karzinom der Haut mit besonderer Berücksichtigung der Konstitution.
Geh.-Rat, Prof. Dr. F. König: Ueber das Krebsbereitschaftsproblem vom Standpunkt des Chirurgen.
Prof. Dr. K. Plenge: Präkanzeröse Veränderungen.
„ Bedeutung der experimentellen Krebsforschung.
Prof. Dr. O. Teutschländer: Arbeit und Geschwulstbildung.
Prof. Dr. J. Wätjen: Die Bedeutung des Reizes für die Entstehung des Krebses.
Prof. Dr. F. Wirz: Erkennung und Behandlung des Hautkrebses.

Lebenslauf.

Am 23. Juni 1910 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Friedrich Lauchs und seiner Ehefrau Elise, geb. Eckstein, zu Nürnberg geboren. Nach Besuch der Volks- und Mittelschule daselbst erhielt ich im März 1931 an der Alten Oberrealschule das Zeugnis der Reife. Vom Sommersemester 1931 an widmete ich mich ausschließlich an der Universität Erlangen dem Studium der Medizin, legte im Mai 1934 die Aerztliche Vorprüfung ab und bestand am 21. Januar 1937 das Medizinische Staatsexamen.

Vom 1. März 1937 bis 30. November 1937 war ich an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Nürnberg unter der Leitung von Stadtobermedizinalrat Professor Dr. Kötschau tätig und vom 1. Dezember 1937 bis 28. Februar 1938 war ich als Medizinalpraktikant an der Hautklinik derselben Krankenanstalt unter der Leitung von Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Fr. Dietel beschäftigt.

Seit 1. März 1938 bin ich an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Nürnberg (Vorstand Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Kreuter) tätig.